

Teijeiro, Álvaro

Prevalencia y severidad de lactantes sibilantes en la ciudad de Córdoba

**Tesis para la obtención del título de posgrado de
Doctor en Medicina**

Director: Croce, Víctor Hugo

Documento disponible para su consulta y descarga en Biblioteca Digital - Producción Académica, repositorio institucional de la Universidad Católica de Córdoba, gestionado por el Sistema de Bibliotecas de la UCC.

PREVALENCIA Y SEVERIDAD DE LACTANTES SIBILANTES EN LA CIUDAD DE CÓRDOBA

Las sibilancias constituyen un síntoma respiratorio muy frecuente en los lactantes. La prevalencia de sibilancias en lactantes, realizadas en países desarrollados tienen tasas de prevalencia que varían entre el 20% y el 30. El objetivo fue conocer prevalencia y severidad de sibilancias en los lactantes en la ciudad de Córdoba, conocer los factores de riesgo y de protección. Se utilizó un cuestionario escrito estandarizado (WQ-P1-EISL) en lactantes entre 12 y 18 meses de edad que residían en la ciudad de Córdoba. La población/muestra fue de 1031 lactantes. La prevalencia de lactantes sibilantes, fue del 39,7%. Sibilantes Recurrentes fue del 18,9% y 14, 7% fueron Sibilantes Severos; 13,7% tuvo neumonía antes del año y de éstos el 6,3% fue internado por esta patología, se encontraron múltiples variables como factores de riesgo para ser sibilante como > 6 infecciones de Vía Aérea alta y bronquiolitis en menores de 3 meses, Fumadores en casa entre otras y factores de protección en los que tenían elevado nivel socioeconómico. En el presente estudio la prevalencia de sibilancias fue más baja de la esperada en relación a la media de Latinoamérica. Lo mismo observamos con la severidad. Es dable destacar que los problemas respiratorios persistentes en los niños debidos al bajo nivel socioeconómico son un factor de riesgo para sibilancias, neumonía y podría ser un factor determinante para la prevalencia y severidad de SR en lactantes.

Palabras clave: Sibilancias, Lactante, EISL, factores de riesgo y protección, Nivel socioeconómico.

PREVALENCE AND SEVERITY OF WHEEZING IN INFANTS IN THE CITY OF CORDOBA

Wheezing is a very common respiratory symptom in infants. The prevalence of wheezing in infants, conducted in developed countries have prevalence rates ranging between 20% and 30. The objective was to determine the prevalence and severity of wheezing in infants in the city of Cordoba, to know the risk and protective factors. A standardized written questionnaire (WQ-P1-EISL) in infants between 12 and 18 months of age residing in the city of Cordoba was used; population/sample included 1031 infants. The prevalence of wheezing infants was 39.7%, recurrent wheezing 18.9%, and severe wheezing 14.7%; 13.7% had pneumonia before the first year and of these 6.3% were hospitalized, multiple variables as risk factors for wheezing were found such as: > 6 high airway infections and bronchiolitis in the first 3 months of life, smokers who smoke in the home among other risk factors and protective factors in those who have an elevated socioeconomic status. In this study we found that the prevalence of wheezing was lower than expected in relation to the Latin American average. The same was noted with severity. It should be mentioned that persistent respiratory problems in children due to low socioeconomic status is a risk factor for wheezing, pneumonia and could be a determining factor in the prevalence and severity of recurrent wheezing in infants.

Keywords: Wheezing, Infants, EISL, risk and protective factors, socioeconomic status.



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CÓRDOBA.
FACULTAD DE MEDICINA

PREVALENCIA Y SEVERIDAD DE LACTANTES SIBILANTES EN LA CIUDAD DE CÓRDOBA

Sr. Méd. Álvaro Teijeiro

Tesis Doctoral

- 2015 -



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CÓRDOBA.
FACULTAD DE MEDICINA

PREVALENCIA Y SEVERIDAD DE LACTANTES SIBILANTES EN LA CIUDAD DE CÓRDOBA

Autor

Sr. Méd. Álvaro Teijeiro



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CÓRDOBA.
FACULTAD DE MEDICINA

PREVALENCIA Y SEVERIDAD DE LACTANTES SIBILANTES EN LA CIUDAD DE CÓRDOBA

Director de Tesis

Prof. Dr. Víctor Hugo Croce



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CÓRDOBA.
FACULTAD DE MEDICINA

PREVALENCIA Y SEVERIDAD DE LACTANTES SIBILANTES EN LA CIUDAD DE CÓRDOBA

Comisión Asesora de Tesis Doctoral:

Prof. Dr. Carlos Gatti

Prof. Dr. Gregorio Kevorkof

Prof. Dra. Susana De Grandis

Dedicatoria

A la memoria de mi padre.

A mi esposa, Cecilia; a mis hijos Lucas, Victoria y Julia, por su tolerancia, comprensión y los momentos que dejamos de compartir.

A mi Madre y Hermanos.

A aquellos con quienes día a día trabajamos en el Centro Respiratorio del Hospital Pediátrico, por la salud de los niños.

A mi mentor, Carlos Baena-Cagnani.

Agradecimientos

A la UCC y su Facultad de Medicina, en la figura del Profesor Emérito Dr. Víctor H. Croce, Director de Tesis, que tomó la iniciativa de continuar con la dirección de la investigación.

A la Comisión de Tesis, Profesores: Dr. Carlos Gatti, Dr. Gregorio Kevorkof y Dra. Susana De Grandis.

Al Dr. Carlos Baena-Cagnani (mi mentor) quien fue el ideólogo, amigo y pilar fundamental para que este proyecto se haga realidad.

Al Dr. Costantino R. Costantini quien dio el punta pie inicial de este trabajo, con su ejemplo en elaborar su tesis doctoral 24 años atrás.

Al Dr. Javier Mallol y Dr. Dirceu Solé Director General y Coordinador general de Brasil por permitir participar del Estudio EILS y su apoyo.

A todos los integrantes de CIMER, quienes apoyaron y ayudaron en el trabajo de este proyecto.

Al equipo de trabajo del Centro Respiratorio del Hospital Pediátrico.

A todos aquellos que hicieron posible este trabajo y que de alguna manera lo hicieron también propio.

Índice General

INTRODUCCIÓN	1
Importancia del estudio	12
Objetivos	13
 MATERIAL Y MÉTODOS	14
Sujetos y marco de muestreo.....	14
Metodología de conformación de subgrupos del estudio	16
La aprobación ética	17
 RESULTADOS	18
 DISCUSIÓN	34
 CONCLUSIONES.....	43
 BIBLIOGRAFÍA	44
 ANEXO 1	49
Cuestionario para síntomas respiratorios durante el primer año de vida	50
 ANEXO 2.....	55
Validación de Cuestionarios	55

Índice de tablas

Tabla1: publicada en artículo (30).....	6
Tabla 2: Centro de procedencia y edad de los casos analizados	18
Tabla 3: Lactantes Sibilantes y No Sibilantes (características demográficas y de salud)	22
Tabla 4: Sibilantes Recurrentes y Sibilantes Ocasionales: características demográficas y de salud (*estadísticamente significativa)	29
Tabla 5: Sibilantes severos: características demográficas y de salud (* estadísticamente significativa).....	30
Tabla 6: Factores de riesgo asociados con sibilancias en el primer año de vida (análisis multivariado) (n= 1.031)	31
Tabla 7: Factores asociados con sibilancias recurrentes en el primer año de vida (análisis multivariado) (n= 409)	32
Tabla 8: Factores asociados con sibilancias recurrentes severas (análisis multivariado) (n= 195)	33
Tabla 9: Validez de Construcción que compara Centros de Latinoamérica con la ciudad de Córdoba	56

Índice de figuras

Figura 1: Estudios de cohortes de nacimiento, mencionados en este documento y sus puntos de tiempo de seguimiento (barras verticales), basados en los artículos publicados. TCRS, Estudio Respiratorio de Tucson Children; MAS, Estudio Multicéntrico alérgicos; ALSPAC, Estudio Longitudinal Avon de Padres e Hijos; MAAS, Manchester Asma y Alergia de Estudio; PIAMA, prevalencia e incidencia de asma y Mite Allergy Study..... 7

Figura 2: distribución de frecuencias de casos según centro de procedencia por observación directa. Los valores se expresan en frecuencias y porcentajes. (N: 1031)..... 18

Figura 3: distribución de frecuencias de casos según presencia de fumadores en el hogar por observación directa. Los valores se expresan en porcentajes. (N: 1031) 20

Figura 4: distribución global de casos según antecedentes familiares por observación directa. Los valores se expresan en porcentajes. (N: 1031) 21

Figura 5: Distribución de casos según tratamiento divididos por severidad, por observación directa. Los valores se expresan en porcentajes. Referencias: BD: broncodilatadores; CI: corticoides inhalatorios; AL: antileucotrienos. (n= 409) 23

Figura 6: Distribución de casos según institución de procedencia y severidad, por observación directa. Los valores se expresan en frecuencias y porcentajes. Referencias: P: Centros Privados; HM: Hospital Misericordia; HP: Hospital Pediátrico; HN: Hospital de Niños. (n= 1031)..... 23

Figura 7: Distribución de casos según institución de procedencia y prevalencia de sibilancias, por observación directa. Los valores se expresan en porcentajes. (n= 1031). 24

Figura 8: Distribución de casos según institución de procedencia y prevalencia de sibilancias por grado de severidad, por observación directa. Los valores se expresan en porcentajes. Referencias: SO: sibilantes ocasionales; SR: sibilantes recurrentes; SS: sibilantes severos. (n= 1031).. 25

Figura 9: Distribución de casos según prevalencia de factores de riesgo en sibilantes en el primer año de vida, por observación directa. Los valores se expresan en porcentajes. Referencias: RA: rinitis alérgica. (n= 1031)..... 31

Figura 10: Distribución de casos según prevalencia de factores asociados en sibilantes frecuentes en el primer año de vida, por observación directa. Los valores se expresan en porcentajes. Referencias: RA: rinitis alérgica. (n= 409)..... 32

Figura 11: Distribución de casos según prevalencia de factores asociados en sibilantes frecuentes severos en el primer año de vida, por observación directa. Los valores se expresan en porcentajes. Referencias: SE: sala de emergencias. (n= 195). 33

INTRODUCCIÓN

Las sibilancias constituyen un síntoma respiratorio muy frecuente en los lactantes. Las causas son diversas y responden a diversas afecciones del tracto respiratorio inferior; tienen un impacto significativo en la calidad de vida de los niños afectados y sus familias (1); producen un incremento importante en la utilización de recursos sanitarios, independientemente de la causa, y con un alto costo económico y social, sobre todo si los episodios son recurrentes. Las sibilancias recurrentes (SR) son causa muy frecuente de consulta en pediatría y, en la mayoría de los casos, los episodios iniciales se producen en el primer año de vida (1). Se las considera recurrentes cuando se producen tres o más episodios de sibilancias durante 12 meses; causa gran preocupación en los padres, y son un desafío importante para la salud pública en todo el mundo.

La exposición temprana y sostenida a agentes ambientales inhalados, desde la vida pre-natal -ambiente agresivo- parece generar un fenotipo de sibilancias relacionado comúnmente con infecciones respiratorias virales, que comienza en los primeros 3 meses de vida, progresa con episodios más severos y frecuentes y se asocia, en ocasiones, a complicaciones como la bronconeumonía. Esta condición, predominante en lactantes de Latinoamérica, es, sin lugar a dudas, una afección de especial severidad como se la consideraba tradicionalmente, genera un gran número de consultas y de ocupación de recursos de cuidado sanitario, y contribuyendo al aumento de la morbilidad infantil por su asociación a otras patologías.

En Latinoamérica mueren aproximadamente 100.000 niños en el primer año de vida por infecciones respiratorias agudas, y una proporción importante de ellas tienen historia de sibilancias durante el primer año (2). En Argentina, las Infecciones Respiratorias Bajas (IRA) constituyen la tercera causa de muerte en niños menores de un año (3). Estudios recientes demuestran en nuestro país una demanda creciente a las salas de emergencia (4). En un estudio realizado en Buenos Aires se encontró que la bronquiolitis fue causa de internación en 174/201 (86,5%) niños con IRA y la neumonía en 33/39 (84,6%)

niños (5). No hemos encontrado información estadística en nuestro país sobre su prevalencia ni la severidad de las sibilancias en este grupo etario, obtenida con métodos estandarizados.

Las encuestas sobre prevalencias de sibilancias en lactantes, realizadas en países desarrollados tienen tasas de prevalencia que varían entre el 20% y el 30%, incluso hasta el 42%, las cuales son, como se observa, muy elevadas (6, 7,8). Las tasas de prevalencia de al menos un episodio de sibilancia es mayor en países en desarrollo (9, 10). En un estudio piloto en una cohorte de 188 recién nacidos monitoreados durante un año realizado en Chile, se identificaron episodios recurrentes de sibilancias en el 80% de los casos, en una población de niños de bajo nivel socioeconómico (11).

En un estudio de prevalencia en niños de 1 año de edad en EE.UU. (12) y Europa (13), se encontró que un tercio presentaba síntomas similares al asma. En Nueva Zelanda un grupo de investigadores (14) reportó una prevalencia de sibilancias del 39% durante los primeros 15 meses de vida. Como se observa en el asma en los niños mayores (15), las tasas de prevalencia y severidad de las sibilancias recurrentes entre los niños en los países en desarrollo también tienden a ser altas, más que en los lactantes de países desarrollados.

Aunque las razones de estas diferencias son aún desconocidas, es probable que sean atribuibles a la exposición a factores de riesgo ambientales, especialmente los relacionados con el bajo nivel socioeconómico (16,17). En relación a los factores de protección, la lactancia materna es reportada como la más consistente (18, 19).

Por todo lo descripto, parece importante conocer y cuantificar los factores de riesgo para las sibilancias recurrentes con el fin de predecir y prevenir este tipo de episodios, en términos de salud y desarrollo del niño. Por ello, los pacientes deben ser informados acerca de los factores de riesgo potenciales como a la exposición al humo del tabaco, el tipo de calefacción, y el papel preventivo de la lactancia materna, entre otros.

Es necesario realizar estudios prospectivos a gran escala para determinar el papel de varios factores como por ejemplo el de animal doméstico en las sibilancias recurrentes como factor de riesgo (20).

En los lactantes, se relacionan una serie de posibles causas con las sibilancias sean éstas recurrentes o no, como la bronquiolitis viral aguda -virus sincitial respiratorio, VSR- síndromes de aspiración o el asma de aparición temprana. En general, los lactantes con sibilancias recurrentes requieren atención médica especial, con seguimiento desde la aparición de síntomas, así como un tratamiento adecuado y personalizado, con el fin de evitar efectos desfavorables y aumento de la morbilidad.

Independientemente de la etiología, muchos factores se relacionan con el riesgo de sibilancias y de su recurrencia en lactantes. Informes recientes sugieren que la estructura inmunológica genética podría alterarse por la exposición ambiental a factores de riesgo, aún los biológicos, en los 3 primeros meses (21,22). Los niños nacidos por cesárea tienen menos diversidad de flora intestinal durante sus dos primeros años de vida que aquellos nacidos por parto natural. Bacterias intestinales comensales son esenciales para el desarrollo del sistema inmune, y las exposiciones interrumpiendo la microbiota intestinal infantiles se han relacionado con el asma. Este documento resume los hallazgos recientes que implican a la cesárea, la lactancia materna, el estrés perinatal, los probióticos y antibióticos como modificadores de la microbiota intestinal infantil en el desarrollo del asma (23). Lo expuesto por esas observaciones proporcionaría como resultado un número mayor de episodios de sibilancias durante el primer año, y propondría que exposiciones más altas se relacionan con episodios más frecuentes y posiblemente más severos de sibilancias.

Una historia del asma en el núcleo familiar, especialmente materna o paterna, aumenta significativamente el riesgo para ser sibilante; además incrementarían el riesgo otros factores como (24,25): la prematurez; bajo peso al nacer; hermanos en el hogar; asistencia a guardería; destete precoz; exposición al humo del cigarrillo durante el embarazo y en el período de posparto; nivel socioeconómico bajo y bajo nivel de la educación de los padres.

Los estudios poblacionales que evalúan la prevalencia de sibilancias en los niños, como ya se refirió, son todavía escasos, y los que utilizan metodología similar en poblaciones de diferentes localidades que se puedan comparar son aún más escasos. Aunque desde hace varios años se viene trabajando en diferentes lugares del mundo en la tipificación de factores de riesgo y clasificación en fenotipos o grupos a los lactantes sibilantes; los primeros datos sobre el curso natural de las sibilancias en la primera infancia se obtuvieron, principalmente, mediante la revisión retrospectiva de historias clínicas o mediante el uso de cuestionarios y, por lo tanto, los datos estaban en riesgo de ser parciales. Además, la cuestión de la causalidad inversa, así como un sesgo de recuerdo o de la selección, era difícil de evitar.

Para superar estos sesgos, se han puesto en marcha estudios prospectivos aleatorizados. De éstos, los de cohorte de nacimiento son más informativos para la recopilación de datos relacionados a factores de riesgo relacionados a sibilancias, al asma y la eficacia de las modalidades preventivas utilizadas.

Estudios de cohortes desde el nacimiento realizados con seguimiento a largo plazo son esenciales para la comprensión de las sibilancias a lo largo de la vida; predictores tempranos, de riesgo y de protección; factores para alergia y la compleja interacción entre genes y el medio ambiente -incluido el estilo de vida y socioeconómico que son determinantes-; durante los últimos 30 años, un gran número de recién nacidos se han incluido en estos estudios. Más de 100 cohortes se centraron en el asma y alergia se han iniciado en todo el mundo y algunos han continuado hasta la edad adulta. La información recogida de estas investigaciones mostró, con sus resultados, un significativo avance en la comprensión del curso natural de las sibilancias, especialmente durante los primeros años de la vida. Sin embargo, estos datos aún se encuentran dispersos. Desde 2004, diferentes estudios financiados en el marco de la Unión Europea Programa Marco para la Investigación y Desarrollo Tecnológico integraron estudios cohorte de nacimiento para abordar las cuestiones científicas en formas más globales, que de otra manera tendrían estado más allá de la capacidad de los estudios individuales (ej. EAGLE: *Early Genetics*

and Life course Epidemiology) (26,27). Estas cuestiones incluyeron: a) la ampliación de la diversidad de las exposiciones ambientales en Europa, tales como la dieta, inhalantes, y los factores socioeconómicos; b) lograr un poder estadístico necesario para manejar tanto los determinantes genéticos como ambientales y sus interacciones; c) la evaluación en el curso de la vida de subgrupos de fenotipos alérgicos y asmáticos incluyendo carga económica y la calidad de vida de los fenotipos más graves; determinar género específico de cada fenotipo d) las diferencias entre las distintas culturas y regiones en Europa, y e) facilitar la investigación sobre los mecanismos subyacentes y explicar los resultados heterogéneos entre las cohortes (28,29).

Aunque la mayoría de estas iniciativas financiadas por la Unión Europea se encuentran todavía en una etapa temprana, han permitido la instalación de algunos desafíos que deben ser abordados; sus resultados nos ayudarán a determinar con mayor certeza los resultados de nuestros estudio.

Tabla 1: publicada en artículo (30)

	INICIO	FINAL	Proyecto de cohorte de nacimiento
GA2LEN	2004	2010	Para comparar diseños de los estudios de cohortes, las estrategias de reclutamiento y criterios de evaluación, y de alergia y parámetros de resultado respiratorias, así como la evaluación de las variables de exposición pertinentes incluyendo los factores de estilo de vida y ambientes interiores y exteriores
ENRICO	2009	2010	Para avanzar en el conocimiento sobre las relaciones específicas de medio ambiente y de la salud por causales la prestación de apoyo a la explotación de la riqueza de los datos generados por el pasado o en curso el embarazo y el nacimiento cohortes
CHICOS	2010	2012	Para desarrollar una estrategia integrada para la investigación de cohorte madre-hijo en Europa y hacer recomendaciones para la acción de investigación a nivel europeo para los próximos 15 años.

A continuación, se comentan diferentes hallazgos de estudios relevantes y representativos de cohorte de nacimiento (Figura 1), que aportan información para la comprensión de las propiedades y los cursos naturales de las sibilancias en la primera infancia. Cinco estudios representativos de ellos han presentado diversos fenotipos de sibilancias en la primera infancia; indican que en los primeros meses de vida son un trastorno complejo con numerosos mecanismos fisiopatológicos aunque compartan los mismos fenotipos.

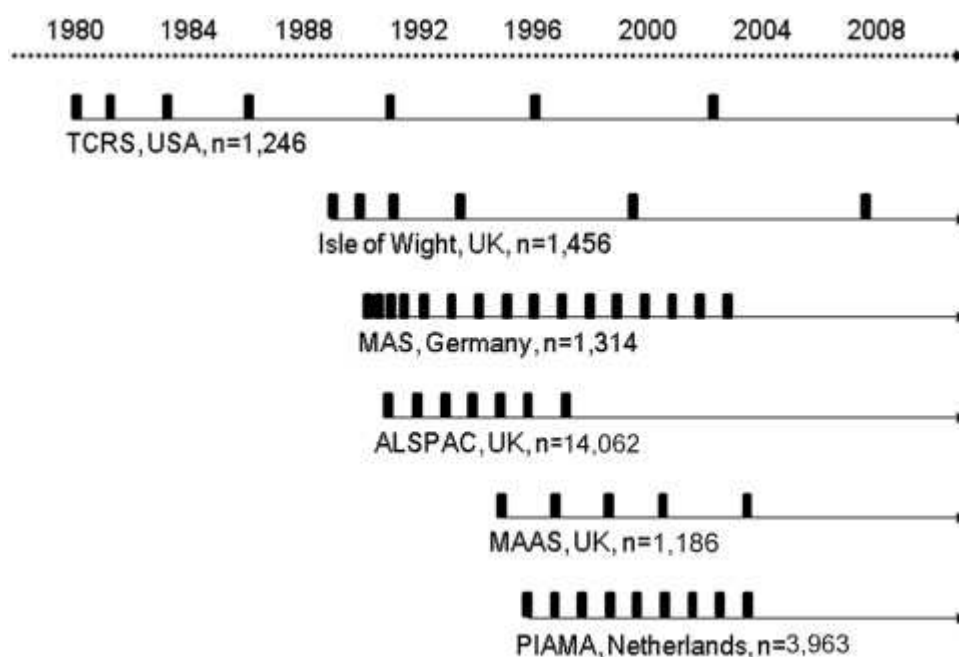


Figura 1: Estudios de cohortes de nacimiento, mencionados en este documento y sus puntos de tiempo de seguimiento (barras verticales), basados en los artículos publicados. TCRS, Estudio Respiratorio de Tucson Children; MAS, Estudio Multicéntrico alérgicos; ALSPAC, Estudio Longitudinal Avon de Padres e Hijos; MAAS, Manchester Asma y Alergia de Estudio; PIAMA, prevalencia e incidencia de asma y Mite Allergy Study.

El *Tucson Children's Respiratory Study* (31,32) (TCR, siglas en Inglés) fue el primer estudio cohorte de nacimiento y sentó las bases para la investigación; la que comenzó en 1980 e incluyó un gran número de niños (n = 1246) que se incorporaron poco después del nacimiento, en Tucson, Arizona USA. Fue diseñado como un estudio longitudinal para adquirir información sobre los posibles factores de riesgo relacionados con la enfermedad respiratoria aguda baja o enfermedad pulmonar crónica. Se completaron cuestionarios respiratorios en las edades de 1, 3, 6, 11, y 16 años. Se le realizaron periódicamente pruebas cutáneas, pruebas de sangre para el suero de inmunoglobulina E (IgE) y eosinófilos, pruebas de función pulmonar y pruebas de provocación de la vía aérea. Sobre la información recopilada, los autores definieron fenotipos de sibilancias en los pacientes a través de las edades de 6 y 11 años y realizó un extenso análisis de los datos de sibilancias

al incorporar variables relacionadas con la genética, el medio ambiente, la inmunología, la química y la fisiología (31,32). La utilidad de la información obtenida de la TCRS llevó a otros centros a establecer sus propios estudios de cohorte de nacimiento.

Luego el estudio de la Isla de Wight (33) amplió la observación a la relación entre atopia y las enfermedades alérgicas. En 1989, los investigadores del estudio reclutaron 1.456 bebés nacidos en la Isla de Wight, Reino Unido (UK). Se utilizaron cuestionarios para obtener la información clínica de los participantes en las edades 1, 2, 4, 10 y 18 años; también obtuvieron los datos de prueba de prueba cutánea de alergia (a los 4, 10 y 18 años), los niveles séricos de IgE (a los 10 años), prueba de provocación bronquial (a los 10 años), y las pruebas de función pulmonar (a los 10 años). Mientras que el MAAS (del inglés, *Manchester Asthma and Allergy Study*) (34) midió la función pulmonar en niños más pequeños, y sugirió un nuevo enfoque para la evaluación del estado atópico que resume las características y clasificación de los fenotipos de sibilancias. El MAS (del inglés, *German Multicentre Allergy Study*) acumuló una amplia cantidad de datos sobre la función pulmonar, pero el perfil fue diferente de la de los otros estudios (35). El Estudio Multicéntrico de Alergia (MAS) fue lanzado en Alemania en 1990, incorporó 1.314 lactantes seguidos periódicamente a los 1, 3, 6, 12, 18 y 24 meses de edad, luego anualmente hasta la edad de 13 años. Lau y cols. reunieron la información mediante el uso de cuestionarios, medidos IgE específicas tanto a los alimentos y alergenitos inhalantes (a las edades de 1, 2, 3, 5, 7 y 10 años), y realizaron pruebas de función pulmonar (en edades de 7, 10, y 13 años). Como resultado, el MAS adquirió gran cantidad de datos, en particular con respecto a las relaciones entre la sensibilización en la primera infancia y sibilancias (35).

En 1995, el *Manchester Asthma and Allergy Study (MAAS)* se inició en el Reino Unido. Bebés (n= 1186) se inscribieron y luego evaluados por cuestionarios a los 1, 3, 5 y 8 años de edad. Pruebas de función pulmonar se realizaron a los 3, 5, y 8 años, y pruebas cutáneas y mediciones de IgE en suero se realizaron a 1, 3, 5 y 8 años. Lowe y cols. Informaron la relación entre fenotipos de sibilancias preescolares y los resultados de la función pulmo-

nar(34). Simpson y cols. especificaron el estado de la atopia con más detalle (múltiple temprana, múltiple tardía, los ácaros del polvo, los ácaros del no-polvo) e informó de una relación más estrecha entre el fenotipo atópico múltiple temprano y los niños con sibilancias persistentes. Sus resultados fueron originales en el sentido que los tipos y números de alérgenos, así como la edad de la sensibilización, se han relacionado de manera diferente con fenotipos de sibilancias (36).

Henderson y cols. reunieron información clínica anualmente, con el ALSPAC (del inglés, *Avon Longitudinal Study of Parents and Children*), estudio longitudinal de Padres e Hijos que matriculó 14.062 niños nacidos en la provincia de Avon, Reino Unido, en 1991; a través de los cuestionarios en niños de 1 a 7 años y punción cutánea ensayos, y pruebas de función pulmonar cuando los sujetos alcanzaron la edad de 7 a 8 años (37); el estudio PIAMA (del inglés, *Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy*) tuvo poblaciones más grandes y, por lo tanto, sugirieron mayor cantidad de detalles sobre fenotipos y factores de riesgo. La prevalencia y la incidencia del asma y la alergia a ácaros (estudio PIAMA) comenzaron en 1996, con 3.963 recién nacidos en los Países Bajos. Los sujetos tenían entre 1 y 8 años, y los autores entrevistaron a los médicos al año, midieron los anticuerpos IgE específicos en suero -a los 4 y 8 años de edad- se evaluaron la función pulmonar y la hiperreactividad bronquial (HRB) a la edad de 8 años. Todos los estudios mencionados evaluaron los síntomas y fueron hechos mediante cuestionarios, pero trató de minimizar el sesgo de memoria mediante el seguimiento de los sujetos en un período corto. Los factores investigados fueron similares en todos los estudios, pero los puntos de tiempo y los métodos utilizados para evaluar estos factores no eran idénticos, lo que puede explicar en parte la discrepancia en las relaciones encontradas entre estos estudios. El número de sujetos inscritos en el ALSPAC y el estudio PIAMA fueron mayores que los de otros estudios; por lo tanto, se observaron diversos fenotipos de sibilancias, que permitió a los autores definir fenotipos de sibilancias en más detalle (38).

Aunque con discrepancias entre ellos, en estos estudios se han presentado fenotipos de sibilancias similares en cuanto a tipo y composición.

Algunos índices producidos por los estudios son considerados como herramientas específicas para la diferenciación de sujetos que eventualmente desarrollarán asma.

Varios fenotipos de sibilancias y de sus factores de riesgo:

La existencia de diferentes fenotipos de sibilancias y sus características distintivas proporciona una información específica para el estudio de la fisiopatología del desarrollo del asma y muestra que el asma es una enfermedad compleja con numerosos mecanismos subyacentes (39).

En el TCRS, basado en observaciones clínicas relacionadas con la aparición y persistencia de sibilancias en la primera infancia, los sujetos fueron clasificados en 4 fenotipos de sibilancias: transitorios tempranos, persistentes, de aparición tardía, y aquellos que nunca tuvieron sibilancias (40). Cuando los sujetos experimentaron 1 o más episodios de sibilancias antes de los 3 años, pero no entre las edades de 3 y 6 años, fueron clasificados como sibilantes transitorios tempranos. Los que no habían exhibido sibilancias a la edad de 3 años, pero también lo hizo entre las edades de 3 y 6 años fueron clasificados como pacientes con sibilancias de inicio tardío. Como sibilantes persistentes se definieron aquellos que presentaban sibilancias antes de los 3 años de edad y todavía había episodios de sibilancias entre las edades de 3 y 6 años. El resto fueron clasificados como "no sibilantes". Cada fenotipo mostró diferentes factores de riesgo: los sibilantes transitorios tenían antecedentes de tabaquismo de la madre, mientras que en los niños con sibilancias de inicio tardío, el asma materna fue un importante factor de riesgo, así como sexo masculino y la presencia de rinitis en el primer año de vida. *El asma materna, el tabaquismo materno, la rinitis, excluyendo los resfriados, eccema en el primer año de vida, y el sexo masculino fueron factores predictivos independientes de sibilancias persistentes, y entre estos, el asma materna era el más predictivo.* El hecho de que los factores de riesgo diferían dependiendo de fenotipo implica que cada fenotipo refleja una entidad de enfermedad con fisiopatología diferente. Luego de evaluar los resultados de las pruebas de cutáneas de alergia a la edad de 6 años, el TCRS divide fenotipos de sibilancias en 3

categorías: transitoria temprana, no atópicos, y asociado por IgE sibilancias / asma, basado en los resultados de una prueba de provocación con metacolina, variación diurna de la tasa de flujo espiratorio máximo, y las respuestas a un cuestionario relativo a la presencia o ausencia de sibilancias / atopía (41).

Resumiendo los cinco estudios de cohortes de nacimiento representativos presentaron diversas variedades fenotípicas aunque fueron comunes las sibilancias en la primera infancia, ello indica que las sibilancias en los primeros meses de vida configuran un trastorno fisiopatológico complejo. Cada estudio es valioso en sí mismo: el TCRS fue el primer estudio de este tipo y actuó como un prototipo; el estudio de la Isla de Wight amplió la relación entre atopía y las enfermedades alérgicas, mientras que el MAS midió la función pulmonar en los niños muy pequeños, y sugirió un enfoque para la evaluación del estado atópico. El MAS acumuló amplios datos de la función pulmonar, pero el perfil era diferente de la de los otros estudios. El ALSPAC y el PIAMA tienen poblaciones más numerosas y por lo tanto sugieren fenotipos más detallados y factores de riesgo algo más precisos. Aunque existen aún muchas discrepancias entre ellos, estos estudios han mostrado fenotipos de sibilancias similares en cuanto a tipo y composición. Algunos índices predictivos, producidos por los estudios han sido considerados como buenas herramientas para la diferenciación de los sujetos que eventualmente desarrollarán asma en etapas posteriores de la vida.

El primer estudio multicéntrico diseñado con este objetivo fue el Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes (EISL), involucra países latinoamericanos (Chile, Brasil, Ecuador, Colombia) así como España y los Países Bajos. Se utilizaron cuestionarios validados para obtener datos que diluciden y comparen situaciones relativas a las sibilancias en lactantes (42). Factores de riesgo de sibilancias durante el primer año de vida -una causa importante de morbilidad respiratoria en todo el mundo- son poco conocidos en los países en desarrollo. En esta publicación se estudiaron y compararon los factores de riesgo en los bebés que viven en zonas prósperas y no prósperas del mundo. Aunque la mayoría de los factores de riesgo de sibilancias son comunes en América Latina y Europa; su impacto en la salud pública puede ser

muy diferente. Evitar las guarderías y fumar durante el embarazo; favorecer la lactancia por más de 3 meses; y mejorar la educación de la madre tendría un impacto sustancial para reducir su prevalencia en todo el mundo (43).

Importancia del estudio

No hallamos información publicada de estudios realizados por múltiples centros en nuestra búsqueda bibliográfica que utilicen una metodología estandarizada sobre la tasa de prevalencia de las sibilancias recurrentes -tres o más episodios- en el primer año de vida en lactantes que viven en Argentina.


Estudios aislados sugieren que las sibilancias serían más frecuentes y severas en localidades en desarrollo que en países desarrollados como se mencionó al principio. Es probable que, como sucedió con estudios sobre el asma, puedan existir verdaderas diferencias entre la prevalencia y los fenotipos en distintos centros urbanos y/o países (44).

El estudio “consulta” permite examinar diferentes aspectos de las sibilancias recurrentes durante el primer año de vida en países que comparten el mismo idioma y costumbres, pero que difieren notablemente en el nivel de desarrollo socioeconómico (44). Por primera vez se proporciona información importante para poner a prueba las diversas hipótesis sobre sibilancias en lactantes de estudios en el mundo desarrollado, con el objeto de observar si son aplicables y si la recomendación general de instituciones sanitarias internacionales se puede confirmar en países en vías de desarrollo.

Objetivos

1. *Conocer prevalencia y severidad de sibilancias en los lactantes en la ciudad de Córdoba.*
2. *Examinar la relación entre las sibilancias recurrentes y neumonía en lactantes.*
3. *Proporcionar un marco para la investigación adicional sobre factores de riesgo y de protección de las sibilancias en los lactantes de la ciudad de Córdoba.*
4. *Obtener medidas de referencia para comparar con otras ciudades de Latinoamérica.*

MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo forma parte del estudio EISL internacional multicéntrico. Es descriptivo transversal, basado en la población que se lleva a cabo utilizando métodos estandarizados y un cuestionario validado sobre la base del Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Infancia (ISAAC, del inglés *The International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) (45,46). Para realizar el estudio, los coordinadores de EISL estipularon que la muestra debe incluir al menos 1.000 niños. El tamaño de la muestra se basó en el ISAAC, considerando prevalencia de sibilancias de 30% y 25% en dos centros diferentes, con una potencia de estudio de 95% y un nivel de significación del 1% para esta muestra, por lo tanto una muestra de 289 casos es una muestra representativa de prevalencia en la zona del proyecto para casos positivos para asegurar la potencia adecuada para las comparaciones entre centros y países, incluso para las preguntas con un baja prevalencia de respuestas positivas  Incluye preguntas sobre sibilancias durante el primer año de vida y también en factores protectores de riesgo, como el sexo, los antecedentes familiares de asma y enfermedades alérgicas, la historia personal de eccema, el hábito de fumar en la madre, la asistencia a la guardería, la lactancia materna, el número de hermanos y de las personas que viven en la misma casa, el nivel educativo de la madre, y la tenencia de mascotas.

Sujetos y marco de muestreo

El cuestionario escrito estandarizado (WQ-P1-EISL) (anexo 1) se administró a los padres o tutores legales de los niños de edades comprendidas entre 12 y 18 meses de edad que residían en la ciudad de Córdoba, fueron administrados en la puerta de los vacunatorios de los siguientes nosocomios: Hospital de Niños de la Santísima Trinidad (zona sureste), Hospital Misericordia (zona suroeste), Hospital Pediátrico (zona norte); y dos vacunatorios privados (zona noroeste) para comparar diferentes estratos socioeconómicos. La población/muestra se conformó por el total de lactantes que concurrieron consecutivamente a los centros de vacunación entre los 12 meses y los 18

meses de edad y que aceptaron completar el cuestionario entre el 1º agosto de 2013 y el 31 de marzo de 2014. Estas visitas fueron para procedimientos de inmunización de rutina del Calendario Vacunal Nacional. Los padres o tutores legales que aceptaron participar en el estudio dieron su consentimiento informado por escrito y fueron entrevistados posteriormente por encuestadores capacitados previamente, a los cuales se les instruyó que solo aportaran ayuda para escribir y/o leer los cuestionarios, y no hacer interpretaciones de las preguntas para evitar direccionar las respuestas.

La WQ-P1-EISL es un instrumento compuesto por 45 preguntas sobre las características demográficas, así como sobre sibilancias y sus posibles factores de riesgo (45). Originalmente desarrollado en español -Chile- y validado para su uso en nuestra ciudad. En la validación se extendió la edad de encuesta a 18 meses con el principal objetivo de aumentar la muestra de lactantes en las puertas de cada vacunatorio, ya que se comprobó que el número de lactantes entre 14-15 meses que concurrían a estos centros era escaso.

Las sibilancias se definen como una respuesta positiva a la pregunta: "¿Su hijo tuvo sibilancias o silbido en el pecho durante los primeros 12 meses de su vida?", que fue validado previamente (47).

Sibilancias recurrentes -SR- se define como tres o más episodios informados por los padres de sibilancias durante los primeros 12 meses de vida. Uno o dos episodios de sibilancias se denominan sibilancias ocasionales (SO). Además, a los padres se les preguntó acerca de si la madre fumó durante el embarazo? (sí / no); si el bebé asistió a guardería durante el primer año de vida (sí / no); si hubo lactancia materna exclusiva (más de 3 vs 3 o menos meses); número de hermanos, número de personas que viven en el mismo hogar, existencia de manchas de moho en sus paredes y la presencia de animales domésticos, en el momento en que se toma el cuestionario; máximo nivel de estudios alcanzado por la madre (primaria / secundaria vs universidad). Y, por último, el origen étnico.

Metodología de conformación de subgrupos del estudio

Los lactantes con sibilancias fueron divididos en grupos según la frecuencia de episodios de sibilancias: grupo 1: uno o dos episodios de sibilancias se denominan sibilancias ocasionales (SO); grupo 2: tres a cinco episodios de sibilancias se denominan sibilantes recurrentes (SR); y grupo 3: seis o más episodios de sibilancias (recurrentes severos, SS). Los que nunca habían tenido un episodio de sibilancias fueron designados no sibilantes.

Los niños que tuvieron al menos un episodio de sibilancias se analizaron en cuanto a cómo el género afecta la frecuencia de episodios de sibilancias, los síntomas presentados y el uso de medicamentos para la respiración sibilante, así como el diagnóstico de asma, neumonía e infecciones del tracto respiratorio superior. El asma y la rinitis parental fueron definidas como el padre y/o madre que tiene la enfermedad según lo informado por ellos. Eccema infantil fue reportado por los padres al responder a la pregunta: "¿Su hijo ha tenido una erupción pruriginosa que (fue) aparecía y desaparecía en cualquier área de su cuerpo, excepto alrededor de los ojos y la nariz, y la zona del pañal, durante sus primeros 12 meses de vida?"; "los resfriados comunes fueron también reportados por los padres cuando se le preguntó si sus hijos habían tenido" episodios cortos de resfrío con secreción nasal, estornudos, obstrucción nasal, tos leve, con o sin fiebre leve".

Los datos obtenidos con la WQ-P1-EISL fueron codificados en planillas de Epi-Info™ versión 7 y analizados estadísticamente con el software SPSS 17.5 en español, en función de las variables analizadas, pruebas paramétricas (ANOVA de una cola) y luego las variables de protección y de riesgo con valor estadísticamente significativa se las trasladó a regresión múltiple *Stepwise* de SAS, NC en el cual una vez confirmado que la variables no presentaba sesgos, se identificaron las variables que se asociaron a niños sibilantes mediante regresiones lineales y logística, también se analizaron estas variables conjuntamente por medio de regresiones múltiples. Obtenidas éstas, se aplicó el método de *Stepwise análisis* en sus dos modalidades: Forward selección, comenzar sin variables en el modelo y analizando la inclusión de cada variable, ingresando estas si solo mejoran el modelo, repitiendo este mecanismo hasta

que ninguna variable lo mejore. Backward, comenzar con todas la variables y analizar la eliminación de cada una solo si estas mejoran el modelo y repitiendo este mecanismo hasta que ninguna lo logre. Se fijó una probabilidad (p) de 0,05.

Utilizada para el análisis conjunto de los factores de gravedad potenciales relacionados con sibilancias generales, recurrentes y recurrentes severos, con el fin de determinar los factores independientemente relacionados con el resultado y *Odds Ratio* para evaluar protección o riesgo.

La aprobación ética

El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico local en cada centro, y por los Consejo de Evaluación Ética de la investigación en Salud (CoEIS) y Comité Institucional de Ética en salud (CIEIS) de la provincia de Córdoba y los padres o tutores respondieron el cuestionario después de firmar el consentimiento por escrito con pleno conocimiento de causa.

RESULTADOS

Entrevistamos a 1.091 padres o tutores legales de los niños de 12-18 meses de edad. A partir de esta población, se analizaron y luego excluyeron 60 cuestionarios que estaban relacionados con niños que de otras localidades fuera del ejido municipal. Por lo tanto, la muestra final consta 1.031 cuestionarios (madre: 95,4%, n: 984; padre 3,4%, n: 35; otros: 1,2%, n: 12), la tasa global de respuesta fue del 94,5%. De los 1.031 bebés evaluados, 531 (51,5%) eran varones. En la figura 2 se muestra el número de participantes por cada centro y las edades en meses (tabla 2).

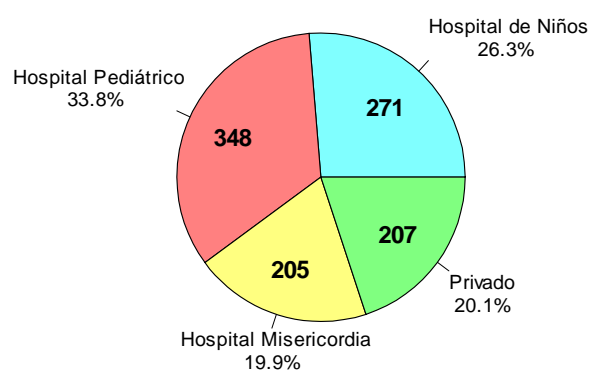


Figura 2: distribución de frecuencias de casos según centro de procedencia por observación directa. Los valores se expresan en frecuencias y porcentajes. (N: 1031)

Tabla 2: Centro de procedencia y edad de los casos analizados

Procedencia	n	Edad promedio \pm DS	Mín-Máx
Privado	207	14,9 \pm 2.39	12-18
Pediátrico	342	14,2 \pm 2.19	12-18
Misericordia	209	14,8 \pm 2.48	12-18
Niños	273	14,7 \pm 2.48	12-18

Referencias: n: número de casos, DS: desvío estándar; Mín: valor mínimo; Máx: valor máximo

También se encontró un alto porcentaje de niños vacunados (96,4%), cabe destacar que la encuesta se realizó en vacunatorios, número de convivientes ≥ 4 : 990 (96,4%) y el 33,6% de los lactantes no tenían hermanos, y en esta muestra el 11,8% concurría a guarderías, cuya edad promedio de ingreso era de $9,17 \pm 4,2$ meses.

Con respecto al ambiente en el que se encontraban los lactantes en sus hogares según los padres, el 52,4% de los hogares de los lactantes encuestados presentaban algún grado de contaminación, también presentaban en sus hogares aire acondicionado 287 casos (27,8%), alfombra en 55 hogares (5,3%), baño completo en el interior de la vivienda en 956 (92,7%) cocina dentro de la casa en 1020 (98,9%), 923 teléfono en el hogar (89%), según cometan los tutores legales en el 19,7% de los hogares se encuentra humedad en las paredes; la calefacción fue a gas en el 60% de los casos, con artefactos eléctricos en el 19,4% y con madera en el 3,3%, 540 (52,4%) lactantes convivieron con mascotas desde el nacimiento; con canes 198 (19,2%), con felinos 42 (4,1%) y con otro animal (2,2%), y manifestaron poseer mascota al momento de la encuesta: 651 casos (63,14%); canes 247 (23,9%), felinos 59 (0,6%) y otro animal (2,8%).

Con respecto al nivel educacional de las madres se dividió en tres grupos según los años de capacitación adquiridos: <8 años: 77 (0,74%), de 9 a 11 años: 467 (45,2%) y >12 años: 441 (42,7%).

El trabajo remunerado (tiene usted actualmente trabajo) respondieron afirmativamente 442 encuestados (42,8%).

El 13,7% tuvo neumonía antes del año y de éstos el 6,3% fue internado.

Luego, siguiendo los lineamientos del cuestionario ecológico, se evaluó si hubo fumadores en la casa y se encontró que el 8,4% de las madres fumaron durante el embarazo, el 21,8% fuma actualmente (tutor legal encuestado) y que el 33,4% de otros habitantes de la casa fumaba.

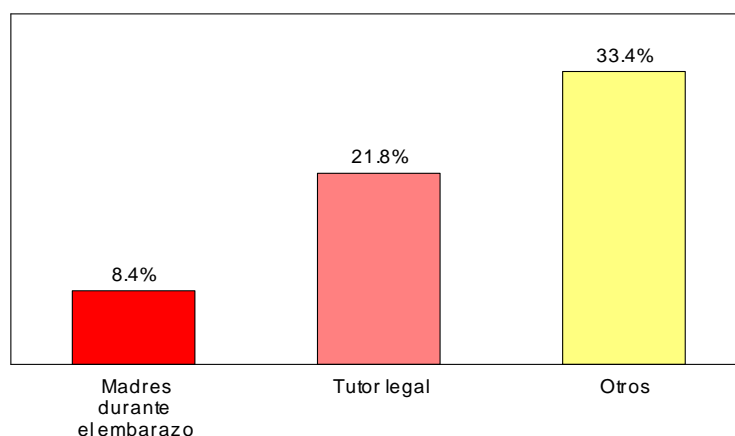


Figura 3: distribución de frecuencias de casos según presencia de fumadores en el hogar por observación directa. Los valores se expresan en porcentajes. (N: 1031)

En cuanto a los antecedentes familiares, con enfermedades alérgicas se encontró que tenían antecedentes de asma el 16,5% y si los dividimos padres tenían 7%, madre 6,4% y 3,5% de los hermanos. En relación a la rinitis alérgica (RA) el 17,1% del total de los familiares la padecían, se subdividió en padres (6,5%), madres (6,9%) y hermanos (5,5%). Y por último, en lo referido a dermatitis atópica (DA) el porcentaje general fue del 18,8%, subdividido en padres (5,1%), madres (6,3%) y hermanos (8,2%) (figura 4). La DA estuvo presente en el 23,6% de los lactantes; además, se halló que el 30,7% tuvo más de 6 resfríos durante el primer año de vida, y de ellos un 43,9% presentó el primer resfrío durante los primeros 3 meses. Sólo el 20% de la muestra tuvo lactancia materna exclusiva 4 meses. El 39,2% de la muestra analizada que nació por cesárea.

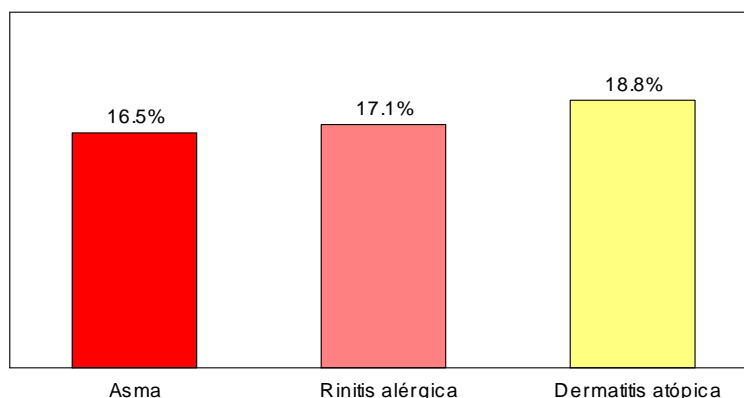


Figura 4: distribución global de casos según antecedentes familiares por observación directa. Los valores se expresan en porcentajes. (N: 1031)

Para comparar nuestro estudio con otros centros, inclusive de otros países, dividimos a la muestra entre *sibilantes* y *no sibilantes*, y entre los sibilantes realizamos tres subdivisiones: *sibilantes recurrentes* (≥ 3 sibilancias, N: 195) y *sibilantes ocasionales* (1 a 2 sibilancias, N: 214) y por último comparamos los recurrentes con los sibilantes severos (≥ 6 sibilancias en el primer año de vida, N: 60). Solo se explicitan los valores que tienen relevancia estadísticamente significativa.

Se encontró que un total de 409 niños (39,0%) tuvo uno o más episodios de sibilancias en los primeros 12 meses de vida, y la edad media de inicio de síntomas fue de $4,47 \pm 2,96$, r: 1-12 meses. De ellos, 214 (52,3%) tenían entre 1 a 2 episodios de sibilancias (sibilantes ocasionales, SO), y los llamados sibilantes recurrentes (SR) que van desde: entre 3 a 6 episodios 135 niños (33,0%); mientras que 60 (14,7%) tenían seis o más episodios de sibilancias (sibilantes severos, SS). La tabla 3 muestra las características personales y clínicas de cada grupo de sibilantes y no sibilantes.

Tabla 3: Lactantes Sibilantes y No Sibilantes (características demográficas y de salud)

N: 1031	Sibilante (%) N: 409	No Sibilante (%) N: 622	ORs:	IC: 95%	Valor de p
Sexo masculino	52	46,1	1,27	0,99-1,63	
Peso al nacer (<2500)	10,7	6,1	1,85*	1,1-2,9	0,003
Neumonía	26,6	5,1	6,7*	4,4-10,1	0,0000
Hosp. por neumonía	12	2	6,82*	3,6-12,7	0,0000
Resfrío <6 meses	58,4	19,2	5,94*	4,4-7,8	0,0000
1er resfrío meses	55	36	2, 2*	21,7-2,8	0,0000
Guardería	11	12	0,95	0,6-5,3	
Aire acondicionado	23,1	31	0,66*	0,4-0,88	0,002
Dermatitis	25	22	1,21	0,9-1,6	
Contaminación	57	48	1,44	1,1-1,8	
Humedad	22	18	1,3	0,9-1,7	
Hermanos en casa (0/>1)	32	34	0,94	0,7-1,2	
Habitantes en casa ≥ 4	71	69	1,11	0,8-1,4	
Baño interior del hogar	90	94	0,55*	0,3-0,8	0,006
Cesárea	43	36,9	1,33*	1,03-1,71	0,01
Lactancia ≤3 meses	18	8,3	2,48*	1,6-3,6	0,0000
Educación madre <12	51	52	0,95	0,7-1,2	
Trabajo remunerado	36	43	0,75*	0,5-0,95	0,012
Tabaquismo madre	29	16	2,04*	1,5-2,7	0,0000
Tabaquismo otro	44	26	2,18*	1,6-2,8	0,0000
Tabaquismo embarazo	14	3,5	3,38*	2,1-5,3	0,0000
Mascota actual	66	60	1,27	0,8-1,4	
Mascota al nacer	54	51	1,13	0,98-1,6	
Familiares con asma					
Padre	9,5	5,3	1,88*	1,1-3	0,005
Madre	8,3	5,1	1,67*	1,01-2,7	0,02
Hermano	4,8	2,5	1,95	1-3,8	
Familiares con Rinitis					
Padre	7,5	5,7	1,33	0,8-2,2	
Madre	8,5	5,7	1,52	0,94-2,4	
Hermano	7,8	4	2,03*	1,18-3,4	0,005
Familiares con Eccema					
Padre	4,4	5,6	0,77	0,93-1,3	
Madre	7,3	5,6	1,33	0,8-2,7	
Hermano	7,8	8,5	0,91	0,5-1,4	

Referencias: ORs: * estadísticamente significativa; IC: índice de confiabilidad. N: 1031.

En cuanto a las otras variables evaluadas sobre la severidad se observó: despertares nocturnos: nunca 17,1%, raras veces 31,5%, algunas veces 34% y despertares frecuentes 17,4%. Sibilancias severas por guardia 47,9% y sibilancias severas por percepción de los padres: 48,9%. Entre los 409 niños con sibilancias se internaron 27,4%; de ellos sólo el 5,1% (n= 25) tuvo diagnóstico médico de asma.

Los tratamientos que tuvieron los pacientes sibilantes, fueron: uso de broncodiladores 95,6% uso de corticoides inhalatorios 72,0% y anti-leucotrienos 10,8%, en la figura 5 muestra la diferencia entre los diferentes tipos de tratamientos y la severidad.

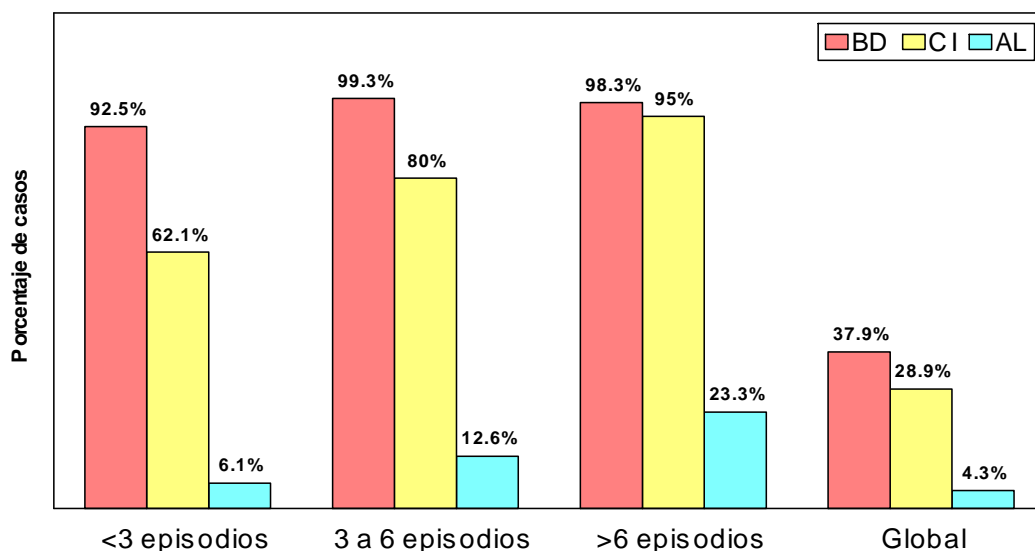


Figura 5: Distribución de casos según tratamiento divididos por severidad, por observación directa. Los valores se expresan en porcentajes. Referencias: BD: broncodiladores; CI: corticoides inhalatorios; AL: antileucotrienos. (n= 409)

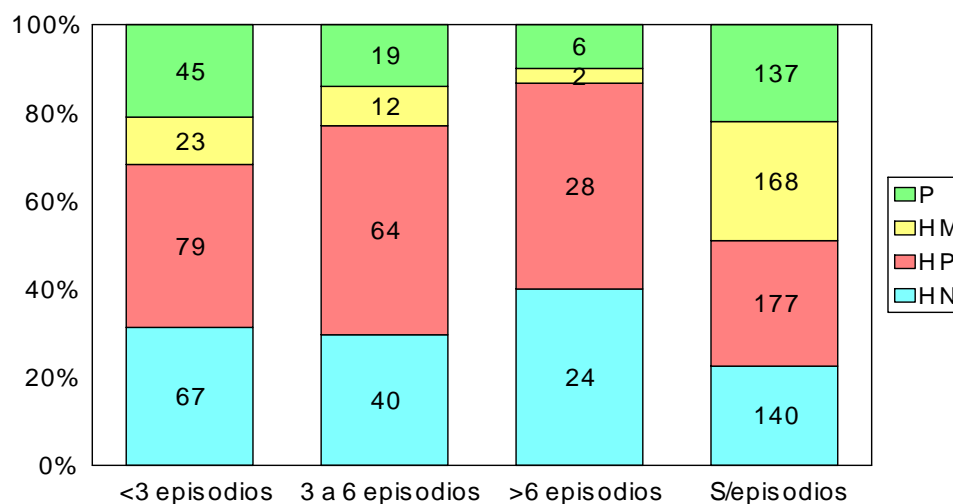


Figura 6: Distribución de casos según institución de procedencia y severidad, por observación directa. Los valores se expresan en frecuencias y porcentajes. Referencias: P: Centros Privados; HM: Hospital Misericordia; HP: Hospital Pediátrico; HN: Hospital de Niños. (n= 1031)

Cuando evaluamos entre los distintos centros la prevalencia de Sibilancias en el Hospital Pediátrico fue del 59,8%, en el Hospital de Niños del 34,6%, en el Hospital Misericordia del 18,04% y en los centros privados del 33,8% (figura 7).

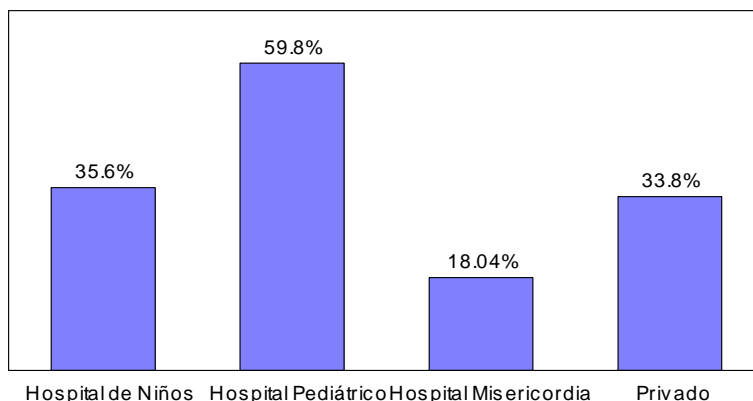


Figura 7: Distribución de casos según institución de procedencia y prevalencia de sibilancias, por observación directa. Los valores se expresan en porcentajes. (n= 1031).

En el Hospital Pediátrico fueron del 22,7%; en el Hospital de Niños del 25,4%; en Hospital Misericordia del 11,1% y en los centros privados del 21,7% (figura 8). Hubo diferencias estadísticamente significativas entre los Hospitales de Niños y Misericordia $p=0,01$; Niños y Centros Privados $p=0,05$; Misericordia y Centros Privados $p=0,05$. En el grupo de SR se encontró que en el Hospital Pediátrico fue del 18,3%; en el Hospital de Niños del 14,7%; en el Hospital Misericordia del 5,8% y en los Centros Privados del 9,1%. Se diferencian estadísticamente entre los Hospitales de: Niños vs Hospital Misericordia $p=0,05$, Hospital Pediátrico vs Hospital Misericordia $p=0,001$ y Hospital Pediátrico y Centros Pediatricos $p=0,01$.

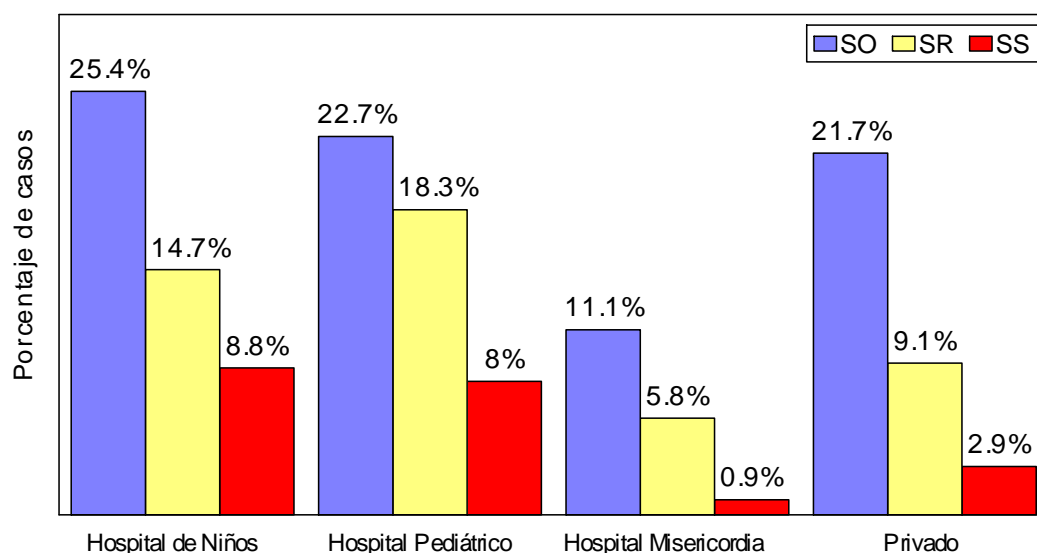


Figura 8: Distribución de casos según institución de procedencia y prevalencia de sibilancias por grado de severidad, por observación directa. Los valores se expresan en porcentajes. Referencias: SO: sibilantes ocasionales; SR: sibilantes recurrentes; SS: sibilantes severos. (n= 1031).

Cuando se evaluaron los SS se observó que en el Hospital Pediátrico era del 8%; en el Hospital de Niños del 8,8%; en Hospital Misericordia del 0,9% y en los centros privados del 2,9%, los que se diferencian significativamente con una $p=0,01$ entre los Hospitales de Niños vs Hospital Misericordia y entre Hospital Pediatrico vs Hospital Misericordia y con una $p=0,05$ entre Hospital de Niños y centros privados de la zona Norosete de la Ciudad. (figura 8)

Como muestra la tabla 3 los lactantes sibilantes se asociaron en forma independiente con el peso al nacer <2500 gr (OR= 1,85; IC del 95%: 1,18 a 2,92; $p=0,003$), tener neumonía (OR= 6,7; IC del 95%: 4,4 a 10,7; $p=0,0000$), y también estar hospitalizado por neumonía (OR= 6,82; IC del 95%: 3,6 a 12,2; $p=0,0000$), tener el 1er resfrío en los primeros 3 meses de vida (OR= 2,22; IC del 95%: 1,7 a 2,8; $p=0,0000$), tener más de 6 resfríos fue un factor de riesgo (OR= 3,96; IC del 95%: 3 a 5,24; $p=0,0000$) y también hubo una fuerte asociación entre la exposición al humo de tabaco y los lactantes sibilantes cuando la madre fumaba (OR= 2,04; IC del 95%: 1,5 a 2,8; $p=0,0000$), cuando fumó durante el embarazo (OR= 3,38; IC del 95%: 2,1 a 5,3; $p=0,0000$) y también cuando otro integrante de la familia fumaba (OR= 2,18; IC del 95%: 1,6

a 2,8; $p=0,0000$). En cuanto a los antecedentes familiares de alergia y las sibilancias se encontró que con Asma hay una asociación independiente si el padre es asmático ($OR= 1,88$; IC del 95%: 1,1 a 3,0; $p=0,005$), si la madre es asmática ($OR= 1,67$; IC del 95%: 1,01 a 2,7; $p=0,02$) y solo se encontró asociación en familiares con rinitis alérgica en el hermano ($OR= 2,03$; IC del 95%: 1,12 a 3,2; $p=0,008$) Y si había nacido por cesárea tiene una asociación independiente ($OR= 1,36$; IC del 95%: 1,05 a 1,7; $p=0,008$), al igual si su casa está cerca de mucha contaminación según la información de los padres ($OR= 1,44$; IC del 95%: 1,1 a 1,8; $p=0,000$) o también muy importante si la madre le dio <3 meses lactancia exclusiva ($OR= 2,48$; IC del 95%: 1,6 a 3,6; $p=0,000$).

Todas estas variables mencionadas previamente fueron los factores de riesgo para ser sibilantes en la muestra estudiada. Sin embargo, también encontramos factores de protección para ser un lactante sibilante cuando las madres tuvieron trabajo remunerado ($OR= 0,75$; IC del 95%: 0,58 a 0,96; $p=0,012$), y también tener aire acondicionado en la casa ($OR= 0,58$; IC del 95%: 0,38 a 0,88; $p=0,0000$). Y cuando ajustamos las variables con significancia estadística por el método comentado en material y métodos observamos que solo estas variables tienen importancia en la regresión múltiple >6 resfríos (45,3%, $p=0,0000$), neumonía (19,88%, $p=0,0000$), fuman otras personas dentro del hogar (13,3%; $p=0,0000$), 1er. resfrío >3 meses (7,55%, $p=0,0000$), lactancia materna <3 meses (5,48%, $p=0,0022$), fumó la madre durante el embarazo (4,03%, $p=0,0073$), padre con asma (2,62%, $p=0,0073$) y hermano con asma (1,77%, $p=0,0239$). (Tabla 6 y figura 9)

Cuando asociamos los sibilantes recurrentes (SR) con los ocasionales (SO) tabla 4; encontramos que se asociaban en forma independiente para ser recurrentes, el haber tenido el primer episodio en los primeros 3 meses ($OR= 2,62$; IC del 95%: 1,76 a 3,91; $p=0,0000$), tener despertares nocturnos frecuentes ($OR= 4,06$; IC del 95%: 2,2 a 7,23; $p=0,0000$), haber visitado a servicios de emergencias por una sibilancia severa ($OR= 2,73$; IC del 95%: 1,8 a 4,0; $p=0,0000$) y sibilancia severa percibida por los padres ($OR= 2,68$; IC del 95%: 1,8 a 4,0; $p=0,0000$), o si el paciente se hospitalizó por una sibilancia severa ($OR= 1,97$; IC del 95%: 1,2 a 3,0; $p=0,001$).

También se encontró una asociación si el lactante tenía diagnóstico de asma hecho por el médico (OR= 3,74; IC del 95%: 1,3 a 10,2; p=0,0000) y como se mencionó entre los sibilantes los SR también tuvieron una relación significativa si tuvieron neumonía (OR= 2,65; IC del 95%: 1,8 a 4,1; p=0,0000) o fueron hospitalizados por neumonía (OR= 3,11; IC del 95%: 1,61 a 5,8; p=0,0001), pero en menor medida que los lactantes sibilantes generales. También se observó que tener >6 resfríos en el primer año de vida se asocia significativamente con el lactantes recurrente (OR= 2,39; IC del 95%: 1,5 a 3,6; p=0,0000), al igual que tener el primer resfrío durante los primeros 3 meses de vida (OR= 1,57; IC del 95%: 1,06 a 2,3; p=0,01). La variable de tener hermanos en casa también se asoció como una variable independiente para ser SR (OR= 2,06; IC del 95%: 1,3 a 3,14; p=0,0003), además la exposición al humo de tabaco es un factor de riesgo en los lactantes recurrentes especialmente si las madres fumaron en el embarazo (OR= 1,82; IC del 95%: 1,03 a 3,02; p=0,01). Ser de sexo masculino si se asoció independientemente con las sibilancias recurrentes (OR= 1,57; IC del 95%: 1,06 a 2,32; p=0,011). También encontramos factores de protección para ser un lactante sibilante recurrente que si las madres tenían trabajo remunerado (OR= 0,59; IC del 95%: 0,39 a 0,91; p=0,007) y si tenían el baño dentro de la casa (OR= 0,4; IC del 95%: 0,2 a 0,80; p=0,004). Cuando ajustamos las variables con significancia estadística por el método comentado en material y métodos observamos que solo estas variables tienen importancia en la regresión múltiple tener despertares nocturnos frecuentes con (32,97%, p=0,0000), 1er. Episodio <3 meses (22,48%, p=0,0000), sibilancias severas que concurrieron a sala de guardia (15,16%, p=0,0001), baño en el interior del hogar (11,15%, p=0,0021), neumonía (7,97%, p=0,0046), >6 resfríos,(5,8%, p=0,131) y ser de sexo masculino 4,43%, (p=0,0311). (Tabla 6 y figura 9)

Por último, relacionamos los sibilantes recurrentes severos tabla 5. Encontramos que se asociaban en forma independiente para ser recurrentes severos el haber tenido despertares nocturnos frecuentes (OR= 6,2; IC del 95%: 3,12 a 12; p=0,0000), haber concurrido a una guardia por sibilancias (OR= 2,1; IC del 95%: 1,1 a 4,3; p=0,01), y también en crisis percibida por los padres (OR= 2,4; IC del 95%: 1,22 a 4,7; p=0,04), los lactantes que tenían en

sus hogares humedad también se asociaba en forma independiente con sibilancias severas (OR= 2,14; IC del 95%: 1,06 a 4,31, p=0,018), y también la exposición al humo de tabaco sigue siendo un factor de riesgo en los lactantes recurrentes severos especialmente si las madres fuman (OR= 2,7; IC del 95%: 1,4 a 5,18; p=0,0009) o si ellas fumaron en el embarazo (OR= 4; IC del 95%: 1,8 a 8,5; p=0,0001) al igual que cuando fuman otras personas en la casa (OR= 1,8; IC del 95%: 1,01 a 3,4; p=0,002). También el uso de corticoides inhalatorios también es un factor de riesgo para ser sibilante recurrente severo (OR= 4,7; IC del 95%: 1,3 a 16; p=0,0025) y haber tenido el primer episodio dentro los 3 primeros meses (OR= 1,96; IC del 95%: 1,3 a 3,7; p=0,02). (Tabla 7 y figura 10)

En este subgrupo de severidad encontramos que fueron factores de protección el nivel educativo de las madres mayor de 12 años (OR= 0,51; IC del 95%: 0,17 a 0,97; p=0,01). Y cuando ajustamos las variables con significancia estadística por el método comentado en material y métodos observamos que solo estas variables tienen importancia en la regresión múltiple tener sibilancias severas que han concurrido a sala de emergencia por sibilancias (40,87%, p=0,0056), fumó la madre durante el embarazo (32,73%, p=0,019) y haber utilizados corticoides Inhalatorios (26,45%, p=0,028). (Tabla 8 y figura 11)

Tabla 4: Sibilantes Recurrentes y Sibilantes Ocasionales: características demográficas y de salud (*estadísticamente significativa)

N: 409	Recurrentes (%) (N: 195)	No recurrentes (%) (N: 214)	ORs	IC: 95%	P
Sexo masculino	57,9	46,7	1,57*	1,06-2,3	0,01
Peso al nacer (≤ 2500)	7,6	13	0,55	0,2-1,07	
1 er. episodio < 3 años	55,6	37,3	2,62*	1,7-3,9	0,0000
Desp. Nocturnos frecuentes	27,1	8,4	4,06*	2,2-7,2	0,0000
Sibilancia severa a ER	60,5	35,9	2,73*	1,8-4	0,0000
Sibilancia Severa por paúres	61,5	37,3	2,68*	1,7-4	0,0000
Hospitalización	34,3	21	1,97*	1,2-3	0,001
Dx. med. De asma	8,2	2,3	3,74*	1,3-10	0,003
Neumonía	36,4	17,7	2,65*	1,6-4,1	0,0000
Hospitaliza. por Neumon.	18,9	7	3,11*	1,6-5,8	0,0001
Resfrío > 6 meses	48,2	28	2,39*	1,5-3,5	0,0000
1er resfrío ≤ 3 meses	120	50,4	1,57	1,06-2,3	0,01
Guardería	13,8	9,3	1,56	0,8-2,8	
Aire acondicionado	21,5	24,2	0,85	0,5-1,3	
Dermatitis	26,1	25,2	1,05	0,6-1,6	
Contaminación	57,4	58,4	0,96	0,6-1,4	
Humedad	61,5	22,4	0,98	0,6-1,5	
Hermanos en casa	41	25,2	2,06*	1,3-3,1	0,0003
Habitantes en casa ≥ 4	66	68	1,4	0,9- 2,2	
Baño interior del hogar	86	93,9	0,4*	0,2-0,8	0,004
Cesárea	42,5	44,8	0,91	0,6-1,3	
Lactancia < 2 meses	15,2	17,2	0,9	0,5-1,5	
Educación madre > 12	46,1	50,4	0,84	0,5-1,2	
Trabajo remunerado	35,8	37,3	0,59*	0,3-0,9	0,007
Tabaquismo madre	33,8	25,2	1,52	0,99-2,3	
Tabaquismo otro en el hogar	49,2	39,7	1,47	0,99-2,1	
Tabaquismo embarazo	17,9	10,7	1,82*	1,03-3,2	0,01
Familiares con asma	25,1	19,1	1,42	0,8-2,2	
Familiares con Rinitis	18,9	24,2	0,73	0,4-1,1	
Familiares con Eccema	18,9	19,1	0,99	0,6-1,6	
Mascota actual	69,7	63,5	1,32	0,8-2,0	
Mascota al nacer	54,3	54,2	1,01	0,6-1,4	

Tabla 5: Sibilantes severos: características demográficas y de salud
 (* estadísticamente significativa)

N: 195	>6 crisis	3-6 crisis	ORs	IC: 95%	P
	(N: 60)	(N: 135)			
Sexo masculino	8,8	18,8	0,88	0,4-1,6	
Edad: media	15 (12,4-17,51)	14,6 (12,2-16,8)			P>0.05
Peso al nacer : media	11,6	5,9	2,1*	0,7-6	
1er. Episodio < 3 meses	7,7 (0,6-4,88)	3,9 (1,4-6,4)	1,96*	1,02-3,7	0,02
Despertar nocturno frecuente	7,8	5,13	6,2*	3,1-12	0,0000
Sibilancia severa / a ER	11	17,8	2,19*	1,1-4,3	0,01
Sibilancia Severa/ padre	11	18,3	2,4*	1,2-4,7	
Hospitalización	5,6	10,7	1,2	0,6-2,4	
Dx. médico De asma	0,9	2,9	0,73	0,2-2,3	
Neumonía	5,8	11,4	1,24	0,6-2,3	
Hospitalización por neumonía	9	38	0,67	0,3-1,5	
Corticoides Inhalatorios (%)	95	80	4,7*	1,3-16	0,002
Broncodilatadores (%)	98,3	99,3	0,44	0,03-7	
Antileucotrienos (%)	23,3	12,6	2,1	0,96-4,3	0,03
>6 resfríos	58,3	10,3	1,02	0,5-1,3	
1er. Resfrío <3 meses	5,6	10,7	1,12	0,6-2	
Guardería	1,7	4,8	0,76	0,3-1,9	
Aire acondicionado	8,5	7,3	0,88	0,4-1,8	
Dermatitis	3,9	8,5	1	0,5-2,7	
Contaminación	7,5	19,8	0,71	0,3-1,3	
Humedad en casa	4,6	5,8	2,14*	1,06-4,3	0,018
Habitantes en casa >3	20	6,8	1,45	0,6-3	
hermanos en casa	25	28,9	1,22	0,4-1,5	
Cesárea	48	43,7	0,86	0,4-1,5	
Baño interior del hogar	83	87,4	0,7	0,3-1,6	
Educación madre >12 años	35	51	0,51*	0,2-0,97	0,01
trabajo remunerado	4,8	12,2	0,85	0,4-1,6	
Lactancia materna Exclusiva mayor de 3 meses	3,6	4,8	0,98	0,4-2	
Tabaquismo Madre	33	26,7	2,7*	1,4-5,1	0,0009
Tabaquismo otro	36	44	1,8*	1,01-3,4	0,002
Tabaquismo Embarazo	33	11,1	4*	1,8-8,5	0,0001
Mascota al nacer	51,6	70	1,18	0,6-2,3	
Mascota actual	68,3	47	0,90	0,4-1,7	
Familiares con asma	33,3	25	0,99	0,4-2	
Familiares con rinitis	21,6	17,7	1,2	0,6-2,7	
Familiares con eccema	18,3	19	0,94	0,4-2	

Tabla 6: Factores de riesgo asociados con sibilancias en el primer año de vida (análisis multivariado) (n= 1.031)

	Prob. de Significancia	Cp	%
> 6 Resfríos	0.0000	164.55	45.3
Neumonía	0.0000	72.22	19.88
Fuman otras personas	0.0000	48.46	13.34
1er. resfrío <3 meses	0.0000	27.44	7.55
Lactancia materna < 3 meses	0.0022	19.92	5.48
Fumo embarazo	0.0073	14.65	4.03
Padre con asma	0.0073	9.53	2.62
Hermanos con RA	0.0239	6.43	1.77

Referencia: Prob.: probabilidad; RA: rinitis alérgica

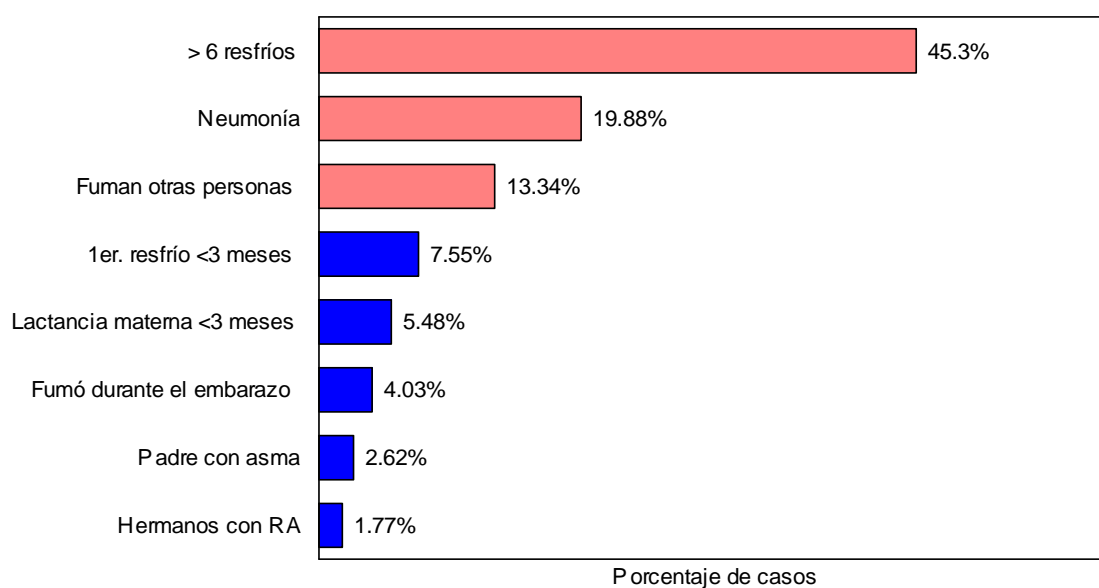


Figura 9: Distribución de casos según prevalencia de factores de riesgo en sibilantes en el primer año de vida, por observación directa. Los valores se expresan en porcentajes. Referencias: RA: rinitis alérgica. (n= 1031).

Tabla 7: Factores asociados con sibilancias recurrentes en el primer año de vida (análisis multivariado) (n= 409)

	Prob. de Significancia	Cp	%
Despertares nocturnos frec.	0.0000	65.45	32.97
1er. Episodio <3 meses	0.0000	44.62	22.48
Sibilancias Severa SE	0.0001	30.1	15.16
Baño Interior hogar	0.0021	22.15	11.15
Neumonía	0.0046	15.82	7.97
>6 resfríos	0.0131	11.54	5.8
Sexo	0.0311	8.8	4.43

Referencia: Prob.: probabilidad; frec: frecuentes; SE: sala de emergencias; RA: rinitis alérgica

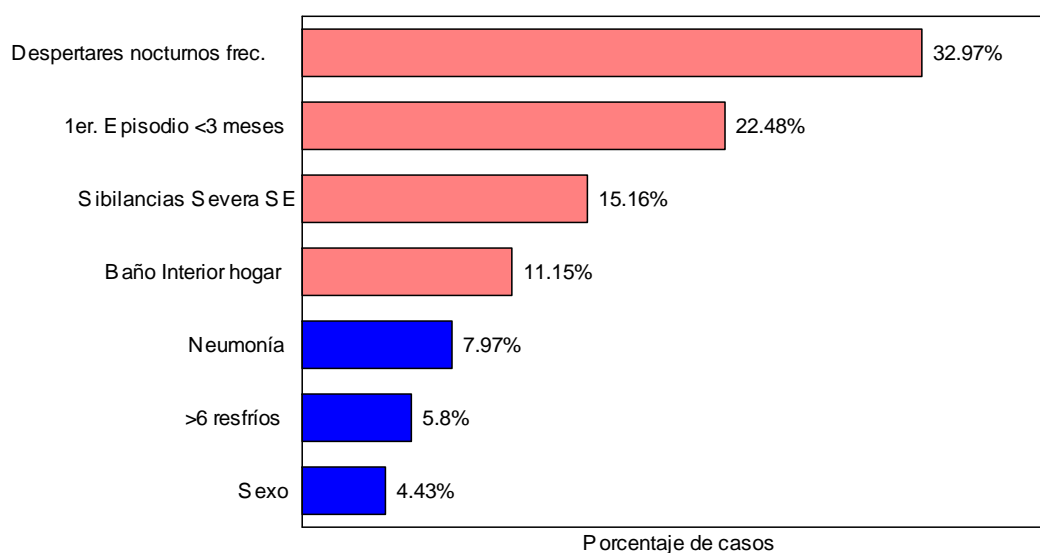


Figura 10: Distribución de casos según prevalencia de factores asociados en sibilantes frecuentes en el primer año de vida, por observación directa. Los valores se expresan en porcentajes. Referencias: RA: rinitis alérgica. (n= 409).

Tabla 8: Factores asociados con sibilancias recurrentes severas (análisis multivariado) (n= 195)

	Prob. de Significancia	Cp	%
Sibilancias Severa SE	0.0056	20.125	40.87
Fumaste embarazo	0.019	16.14	32.73
Corticoides inhalatorios	0.028	13.04	26.45

Referencia: Prob.: probabilidad; SE: sala de emergencias.

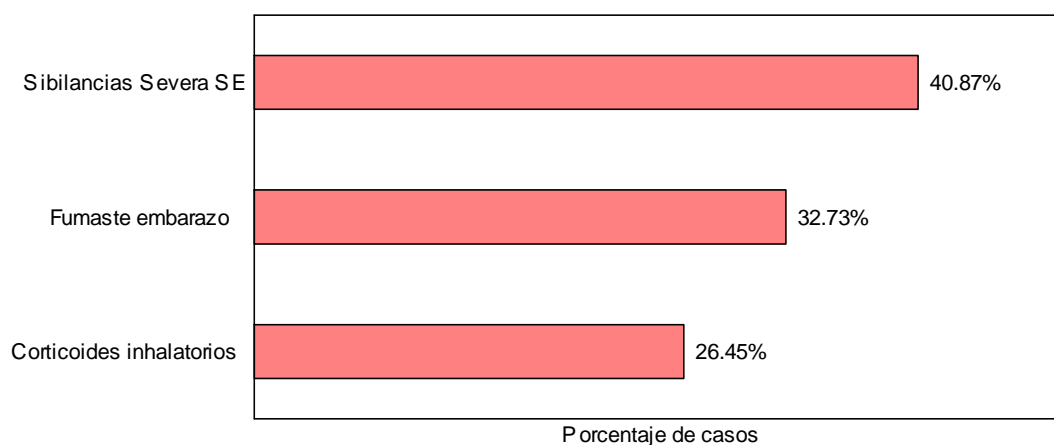


Figura 11: Distribución de casos según prevalencia de factores asociados en sibilantes frecuentes severos en el primer año de vida, por observación directa. Los valores se expresan en porcentajes. Referencias: SE: sala de emergencias. (n= 195).

DISCUSIÓN

Los factores genéticos y ambientales han sido sugeridos como factores de riesgo y protección para sibilancias en los primeros años de vida. Como ya mencionamos, en la introducción, las sibilancias son el principal síntoma del asma. La identificación de estos factores, en este grupo etario, es crucial para la mejor comprensión de los diferentes fenotipos de sibilancias en relación al desarrollo y progresión del asma (48). Con esta premisa los resultados de nuestro estudio evalúan factores genéticos, demográficos y ambientales asociados con sibilancias en el primer año de vida.

La primera comparación internacional de la prevalencia de SR durante el primer año de vida (EISL) demostró alta prevalencia, con una gran variabilidad de los factores de riesgo; incluyó además, diferentes niveles culturales y socioeconómicos. Esta variabilidad se da entre los centros participantes con menor prevalencia y severidad en Europa que en los centros de Latinoamérica y también dentro de un mismo país; esto sugiere que la influencia regional o local de factores ambientales/ecológicos son sugerentes para explicar la magnitud de esos factores en relación a riesgo/protección (42) (43).

La alta proporción de visitas a guardias e ingresos hospitalarios debidos a sibilancias, episodios severos y despertares nocturnos frecuentes reportados por los padres de los recién nacidos con SR, en centros de Latinoamérica y Europa, sugiere un manejo inadecuado de los niños con esta problemática, como se encuentra en los estudios anteriores en niños sibilantes pequeños (12) (49).

Martínez y cols. en la cohorte de Tucson, Arizona, informó que aproximadamente el 34% de los niños, por ellos evaluados, mostró al menos un episodio de sibilancias asociado con infección respiratoria en niños de hasta tres años (40).

Muiño y cols. evaluaron a niños desde el nacimiento hasta los 12 años y encontraron que el 43% de ellos presentó sibilancias hasta los cuatro años,

mientras que el 6% tuvo sibilancias tempranas y se mantuvieron durante el seguimiento (50).

Según el estudio EILS la prevalencia de haber padecido sibilancias alguna vez en los primeros 12 meses de vida varía entre Mérida (México) 12% y Porto Alegre (Brasil) 63,6%, con una media para Latinoamérica del 47,3% y para Europa del 45,2% (42). La prevalencia, en nuestro estudio, para la ciudad de Córdoba fue del 39,7%. Para el mismo estudio, los niños con SR en las dos ciudades mencionadas representan los extremos en la prevalencia general de sibilancias 2,3% y 36,3%, respectivamente, con una media para Latinoamérica del 21,4% y Europa 15%. *En nuestra ciudad fue del 18,9%.*

Como se mencionó, se evaluó y comparamos nuestros resultados con los de otros centros de Latinoamérica en relación al impacto de las sibilancias en los lactantes en las visitas a guardias de emergencias, en las cuales la ciudad de Córdoba tuvo una prevalencia del 19,3% en relación a la de Latinoamérica del 29,3%; en sibilancias graves percibidas por los padres, 18,9% vs 23,6%. Mientras que los despertares nocturnos frecuentes en Córdoba fueron del 17,4% vs 29,1%. Sin embargo, fueron similares los porcentajes de internaciones debidas a sibilancias Córdoba y en el resto de Latinoamérica (10,8% vs 10,4%).

Entre los factores socio-demográficos, el sexo masculino fue factor de riesgo para la ocurrencia de al menos un episodio de sibilancias en los niños evaluados en el análisis bivariado; al igual que en otros estudios realizados que encontraron esta asociación (9) (51); se ha publicado, además, que esta relación se revierte con el desarrollo del niño y aún en adolescentes (52)(53); no obstante, el diámetro de las vías respiratorias más pequeñas en varones al nacer es una explicación para esto (40). García-Marcos y cols. (43), corroboraron que el sexo masculino, al igual que en otros estudios (11) (54) (55), fue un factor de riesgo para SR durante los primeros meses o años de vida y que fue mayor en (la) Europa que en Latinoamérica. De hecho, el PAF (fracción atribuible a la población) fue el doble en la Europa que en Latinoamérica (23,8% vs 11,4%). *Sin embargo, en nuestro estudio fue un factor de riesgo en los niños sibilantes recurrentes pero no sibilantes alguna vez, ni*

en los sibilantes severos en el análisis multivariado; un hallazgo similar fue observado en otro estudio (56).

En un estudio de Brasil, la presencia de asma en parientes de primera línea -madre, padre y hermanos- se asoció como un factor de riesgo para sibilancias durante el primer año de vida, tanto en el análisis bivariado como en el multivariado; dado que la historia familiar de asma evaluada a los cuatro años de edad fue significativamente asociada con el patrón de la sibilancias transitorias y persistentes (50); otros estudios también encontraron dicha asociación (9) (54). Esta variable es muy importante, a tener en cuenta, cuando utilizamos el Índice Predictivo de Asma (API), en el cual la historia familiar de asma es un criterio mayor para el diagnóstico de asma en preescolares con sibilancias recurrentes (57). No obstante, sólo encontramos asociación significativa en el análisis bivariado como factor de riesgo para tener sibilancias si la madre y el padre tenían asma y si algunos de sus hermanos tenía rinitis alérgica.

La presencia de seis o más episodios de infecciones respiratorias del tracto superior en el primer año de vida, especialmente con la aparición temprana del primer resfrío (ORa): 2,03 (antes de los tres meses de edad), se encontró como un factor para padecer sibilancias ocasionales y/o recurrentes en 2319 niños de hasta dos años de edad (58). Nosotros determinamos que fue un factor asociado con sibilancias tanto en sibilancias alguna vez como en sibilantes recurrentes (tablas 3 y 4); pero no se pudo encontrar dicha asociación en sibilantes severos. La presencia de hermanos en la casa o al menos uno, se asoció con sibilancias recurrentes en el análisis bivariado, podría ser, en parte, la explicación de la aparición precoz de estas infecciones y causa de sibilancias recurrentes, pero no fue una variable que favoreció ser sibilante severo.

Los resultados del estudio de la Cohorte de Tucson indicaron que la exposición de los niños pequeños con otros niños con 1 o más hermanos mayores o fuera de la casa en guarderías dentro los primeros 6 meses, tuvieron sibilancias más frecuentes durante los 2 primeros años de la vida. Sin

embargo, dicha exposición los protegió del asma y sibilancias frecuentes durante la infancia (6 hasta 13 años) (59).

Esta asociación también fue observada en niños residentes en San Pablo, entre 6 a 59 meses, en un estudio sobre población que alquilaba su vivienda (60).

Además, Benicio y cols. comprobaron que en las viviendas con 4 o más habitantes, a través del análisis bivariado, se asociaron con sibilancias, pero que no fue un factor de riesgo independiente luego de ajustar los factores potenciales en el análisis multivariado (60), contrariamente a lo observado en Tucson (59). Destacamos que en la provincia de Córdoba el promedio por vivienda es de 3,2 personas, según censo 2010 (61). *En nuestro estudio solo encontramos asociación con SR cuando tenían hermanos en casa, pero no hallamos analogía estadísticamente significativa en cuanto al número de habitantes por vivienda ni la concurrencia a guardería; pese a ello, se podría tratar de un sesgo ya que sólo 122 (11,8%) de los niños que se encuestó concurría a guardería.*

Cuando evaluamos la tipología de la vivienda en capital de la provincia el 95% de los hogares tienen el baño en su interior (61), nuestra población coincide con un 92,7%. Con respecto a tener el baño en el interior del hogar para los sibilantes fue un factor de protección OR: 0,55 (0,3-0,8), $p=0,006$; de igual manera para los SR, OR: 0,4 (0,2-0,80), $p=0,004$.

En relación a las infecciones de las vías respiratorias inferiores, especialmente las causadas por el VRS y rinovirus, fueron los desencadenantes más comunes de sibilancias en la infancia, aunque su papel en la infección temprana en el desarrollo subsecuente del asma, es menos claro. (62) La fase EISL-1, que involucró a 28.687 bebés en lactantes de países de Latinoamérica y Europa, observaron la presencia de infección respiratoria del tracto inferior (IRTI) durante los tres primeros meses de vida entre los factores de riesgo en estudio de cohorte de sibilantes (43).

En otro estudio el número de infecciones respiratorias, sobre todo en los dos primeros años de vida, mostró asociación lineal de riesgo subsecuente con

asma, y que el grupo de niños que tuvo entre nueve a diez infecciones, es decir, casi ocho veces más riesgo para el desarrollo de asma (63). *En nuestro estudio se observó que tener una infección (“bronquiolitis”) en los primeros tres meses de vida, según el análisis bivariado, es un factor de riesgo para SR y SS.*

Como se mencionó, las IRTI son un factor de riesgo muy importante para padecer SR en los lactantes; nosotros determinamos que tener neumonía (prevalencia: 13,7%) es un factor de riesgo para ser sibilante y SR, aunque no lo es para SS, tanto en el bivariado como en el multivariado (tablas 3, 4, 5, 6 y 7). Haber sido internado por esta afección también es un factor de riesgo para ser sibilante y SR. En el estudio brasileiro, cuya autora principal es Dela Bianca (64), se observó que neumonía y haber sido hospitalizados por ésta, se asocia en forma independiente con SR y SS. En una cohorte de recién nacidos de clase socioeconómica baja en Santiago (Chile), seguido durante el primer año de vida, se observó una prevalencia de neumonía del 13,3%, y la presencia de sibilancias recurrentes los tres primeros meses de vida tuvo fuerte asociación con el diagnóstico de neumonía (11). EISL en Brasil también demostró presencia de neumonía en el primer año como factor de riesgo relacionado con sibilancias. Como se trató de un estudio transversal, las sibilancias no pueden asociarse o caracterizarse como un desencadenante o factor consecuente de infecciones pulmonares, pero la neumonía sí fue un importante factor de riesgo en este estudio (51) (56).

Es probable que el número de niños con diagnóstico de neumonía sea sobreestimado en una muestra, debido a limitaciones, dificultades y contradicciones en el diagnóstico de enfermedades pulmonares infecciosas agudas por falta de registros fiables, a pesar de ser patologías frecuentes en la práctica clínica pediátrica (65).

Pese a ello, el alto porcentaje de niños menores de 5 años con infección respiratoria asociada a insuficiencia pulmonar es, aún hoy, una causa de preocupación; ya que es la segunda causa de mortalidad en el grupo etario de 1 a 4 años y la tercera causa en menores de 1 año (66).

La tasa de mortalidad (TM) por enfermedades respiratorias en menores de 5 años ha sido estable desde 1994 y se mantiene cercana a 2‰; hubo un leve descenso en 1999 que cambió desfavorablemente en el 2003 con un nuevo incremento (67). La misma tendencia se observa en la tasa de mortalidad infantil específica para las infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB), son escasos los estudios que analizan las causas de la elevada mortalidad infantil (MI) por IRAB en nuestro país (68).

En estas investigaciones se demuestra que, si bien los factores socioeconómicos intervienen en la MI por IRAB, sin duda, el más importante es la baja calidad de atención en los servicios sanitarios en lo relacionado a acciones preventivas para la infancia. Los problemas en la accesibilidad a los servicios y fundamentalmente, la falta de seguimiento longitudinal de los pacientes en riesgo, parecieran tener gran significación (69).

Sin embargo, en Argentina así como en otros países en vías de desarrollo, aunque se publique que la morbilidad asociada a infecciones respiratorias es alta durante el primer año de vida, la verdadera prevalencia de sibilancias en la ciudad de Córdoba, en este grupo etario, es aún un objetivo sanitario no resuelto.

Otra de las variables que predominó, en los subgrupos estudiados, fue la exposición al tabaco durante el embarazo, madres fumadoras y exposición pasiva después del nacimiento. Tanto como factor de riesgo para ser sibilante como SS, sólo demostramos que la exposición durante el embarazo fue un factor de riesgo SR, recibimos un alto porcentaje de respuesta positiva a diferencia de otros estudios, como se mencionara en el estudio brasileiro (70) cuya valoración porcentual de la población encuestada se muestra seguida de los sibilantes entre paréntesis, a saber: si otras personas fuman en la casa 33,7% (44,2%), madre fumadora 21,8% (29,3%) y fumar durante el embarazo 8,4% (11,3%).

El estudio de Moraes asoció al tabaquismo con sibilancias sólo a través del análisis bivariado, ya que en el multivariado no se confirmó la asociación, ello se explica por la baja frecuencia de bebés sibilantes de madres que

fumaron durante el embarazo (5,4%) o luego de nacer (7,5%); se observó, además, una tendencia hacia la sub-notificación de la frecuencia del hábito de fumar de los padres y cuidadores de niños con enfermedades respiratorias, puesto que conocen los efectos del daño del tabaquismo sobre las medidas objetivas sistémicas (70).

La exposición al humo del cigarrillo, tanto prenatal como posnatal, se asoció con riesgo de sibilancias en lactantes y preescolares en diferentes estudios (43) (51) (71); esto muestra la importancia del daño que provoca a las vías respiratorias en lactantes no sólo en esta franja etaria sino también en adolescentes tanto en fumadores pasivos como activos (72). En un meta-análisis se observó que la exposición prenatal y/o postnatal aumenta el riesgo de incidencia de sibilancias entre un 30% y un 70%, especialmente en niños menores de dos años, se hizo hincapié en que la prevención del tabaquismo de los convivientes es un factor de riesgo crucial en el desarrollo de enfermedades sibilantes (73).

El presente estudio demostró que el vivir en un ambiente contaminado es un factor de riesgo para sibilancias en el primer año de vida, pero no se pudo corroborar para SR y SS, similar a lo observado en otros autores (56) (70) (74). La exposición a contaminantes ambientales podrían estar asociados con síntomas respiratorios tales como sibilancias, no sólo como disparadores, sino también como factores de riesgo específicos para el desarrollo de asma; así lo demuestran los resultados del estudio de cohorte Sueco en 4.089 niños, en el cual la exposición al aire contaminado por smog durante el primer año de vida ocasionó mayor riesgo de SR y disminución de la función pulmonar a la edad de 4 años (75).

Nosotros encontramos que dormir en ambientes húmedos fue un factor de riesgo para sibilantes, pero no para SR y SS.

Otras de las variables que se presentaron como factor de riesgo para ser sibilante fue el amamantamiento de menos de 3 meses y nacer por cesárea, pero no se encontraron estos factores en SR y SS. A diferencia de lo publicado por Moraes y cols. (70) que indicaron que nacer por cesárea es un factor de

protección para tener sibilancias durante el primer año aunque hay una cohorte de Brasil que no encontró asociación entre estas dos variables (76).

Cuando buscamos tipificar a los lactantes según la severidad de sus sibilancias, las variables como: visitas al servicio de guardia, crisis severas percibidas por los padres, internaciones por sibilancias, diagnóstico médico de asma y despertares nocturnos frecuentes fueron, como supusimos, factores de riesgo para SR; y que el uso de corticoides inhalatorios (CI) y antileucotrienos (AT), despertares nocturnos, visitas al servicio de guardia y crisis severas lo fueron factores para SS.

Además, observamos que en este último subgrupo el bajo peso (<2500 gr) al nacer es un factor de riesgo; sin embargo, debemos tener en cuenta que sólo el 7,3% de nuestra población correspondió a dicha situación.

Este trabajo, además de los factores de riesgo que mencionamos para ser sibilante o pertenecer algunos de los dos grupos de severidad, también nos informa sobre variables de protección para esta enfermedad como: tener trabajo remunerado, educación materna de más de 12 años y poseer un sistema de aire acondicionado en la casa; esto concuerda con el estudio chileno de Mallol y cols. (11) que refiere mayor prevalencia y severidad en los estratos socioeconómicos más bajos, así el 80% de éstos presentó uno o más episodios de sibilancias.

El presente estudio tuvo limitaciones que deben ser consideradas al interpretar los resultados. Como se trató de un estudio transversal, las asociaciones observadas no deben ser consideradas como causalidades; son necesarios estudios prospectivos y más extensos para aclarar la correlación entre los factores de riesgo para sibilancias y/o asma; y la limitación potencial del uso de un informe de los padres en lugar de informe de un médico por la posible subjetividad. Un aspecto fuerte del estudio fue la información relativa de las sibilancias que ocurren los primeros 12 meses de vida, ésta se obtuvo cuando los lactantes tenían entre 12 y 18 meses, lo cual disminuyó la probabilidad de sesgo por eventos recordados.

Otros aspectos importantes fueron: el cálculo de la muestra, la alta tasa de respuesta y el uso de un cuestionario estandarizado que permitiera la comparación entre los diferentes centros estudiados, en diferentes contextos culturales y niveles socioeconómicos, pasibles de ser comparados con los resultados obtenidos en otros países y regiones. Un ejemplo de ello es la información epidemiológica comparativa en SR durante el primer año de vida en el ámbito escala internacional proporcionada por el EISL (42).

Finalmente y en relación al efecto de una posible variación anual eventual de la temporada viral (otoño-invierno) sobre la prevalencia de SR también podría ser considerada como una limitación. Sin embargo, la diferencia encontrada en Latinoamérica al respecto no fue significativa. Esto último también apoya la consistencia de la metodología utilizada (42).

Sin embargo, según opina el mismo autor, las diferencias en la prevalencia y severidad de SR en bebés dentro y entre países se deben probablemente a lo complejo y multifactorial interacciones gen-medio ambiente que son distintivos para cada localidad y capaces de modular las respuestas de las vías respiratorias desde muy temprano en la vida hasta la edad adulta.

Esto indica que el mejorar el nivel de educación podría ser una importante estrategia de prevención primaria en reducir la prevalencia de SR durante el primer año de vida (43).

Finalmente, los resultados de nuestro estudio deberían ser considerados por los organismos de Salud al decidir programas que permitan un enfoque estratégico sistematizado de estas enfermedades de alta prevalencia en niños.

CONCLUSIONES

1. En el presente estudio la prevalencia de sibilancias fue más baja de la esperada en relación a la media de Latinoamérica. Lo mismo observamos con la severidad; sin embargo, la prevalencia de hospitalización por sibilancias fue semejante.

2. Es dable destacar que los problemas respiratorios persistentes en los niños debidos al bajo nivel socioeconómico son un factor de riesgo para sibilancias, neumonía y podría ser un factor determinante para la prevalencia y severidad de SR en lactantes.

3. La investigación realizada sugiere que hay ámbitos de mejora para la aplicación de nuevas estrategias educativas eficaces y de gestión de los SR dirigida a padres y al personal de salud, que podrían disminuir la prevalencia de episodios severos, visitas a servicios de urgencias e ingresos hospitalarios, especialmente pacientes con síntomas problemáticos.

4. Consideramos que el presente trabajo genera hipótesis y líneas de trabajo para futuras investigaciones, en virtud de la vasta información que de él se desprende.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oostenbrink R, Piepers EM, Raat H, Nuijsink M, Landgraf JM, Essink-Bot ML, et al. Health-related quality of life of pre-school children with wheezing illness. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41:993-1000.
2. Ministério da Saúde (Brasil). Sistema de Informações Hospitalares do SUS - SIH/SUS/SE/Datasus, 2008 [acessado em 20 Set 2010]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi>. Exe-idb2009/d13.
3. Bossio JC, Arias SJ. Mortalidad infantil en la Argentina. *Arch Argent Pediatr* 1999; 99:481-576.
4. Vinelli NF, Mannucci C, Laba NI, del Vecchio L, et al. Consultas no urgentes al Departamento de Urgencias de un Hospital pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2011; 109(1):8-13.
5. Vidaurreta SM et al. Infección respiratoria aguda viral en niños menores de 5 años. Estudio epidemiológico en dos centros de Buenos Aires, Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2011; 109(4):296-304.
6. Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S, Kiyohara C, Ohya Y, Fukushima W, et al. Breastfeeding and the risk of wheeze and asthma in Japanese infants: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19(6):490-6.
7. Wright, AL. Epidemiology of asthma and recurrent wheeze in childhood. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 22(1):33-44.
8. Melen E, Kere J, Pershagen G, Svartengren M, Wickman M. Influence of male sex and parental allergic disease on childhood wheezing: role of interactions. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 839–44.
9. Chong Neto HJ, Rosário NA; Grupo EISL Curitiba (Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes). Risk factors for wheezing in the first year of life. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84(6):495-502.
10. Rullo VE, Arruda LK, Valente V, Zampolo AS, Cardoso MR, Nóbrega FJ, et al. Allergen and endotoxin exposure, infection and breastfeeding in early infancy, and recurrent wheezing in children: 30-month follow-up of a cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:S269.
11. Mallol J, Andrade R, Auger F, Rodríguez J, Alvarado R, Figueroa L. Wheezing during the first year of life in infants from low-income population: a descriptive study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005; 33(5):257-63.
12. Bisgaard H, Szefer S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:723-8.
13. Kuehni CE, Strippoli MP, Low N, et al. Wheeze and asthma prevalence and related health-service use in white and South Asian pre-schoolchildren in the United Kingdom. *Clin Exp Allergy* 2007; 37:1738e46.

-
14. Gillespie J, Wickens K, Siebers R, et al. Endotoxin exposure, wheezing, and rash in infancy in a New Zealand birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1265–70
 15. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007; 62(9):758-66.
 16. Rullo VE, Arruda LK, Cardoso MR, Valente V, Zampolo AS, Nóbrega F, et al. Respiratory infection, exposure to mouse allergen and breastfeeding: role in recurrent wheezing in early life. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 150(2):172-8.
 17. Oddy WH, Sly PD, de Klerk NH, et al. Breast feeding and respiratory morbidity in infancy: a birth cohort study. *Arch Dis Child* 2003; 88: 224–8
 18. Snijders BE, Thijs C, Dagnelie PC, et al. Breast-feeding duration and infant atopic manifestations, by maternal allergic status, in the first 2 years of life (KOALA study). *J Pediatr* 2007; 151: 347–51. 351.
 19. Gergen PJ, Mullally DI, Evans R 3rd. National survey of prevalence of asthma among children in the United States, 1976 to 1980. *Pediatrics* 1988; 81(1):1-7
 20. Abdulkadir B. Evaluation of Risk Factors for Recurrent Wheezing. *J Clin Med Res* 2013; 5(5):395-400
 21. Juntti H, Osterlund P. Cytokine responses in cord blood predict the severity of later respiratory syncytial virus infection. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(1):52-58.e1-2.
 22. Nuolivirta K, Helminen M. Mannose-binding lectin gene polymorphisms in infants with bronchiolitis and post-bronchiolitis wheezing. *Allergol Int* 2012; 61(2):305-9.
 23. Azad MB, Kozyrskyj AL. Perinatal programming of asthma: the role of gut microbiota. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 932072.
 24. Noakes PS, Holt PG, Prescott SL. Maternal smoking in pregnancy alters neonatal cytokine responses. *Allergy* 2003; 58(10):1053-8.
 25. Devulapalli CS, Carlsen KC, Håland G, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, Mowinckel P, et al. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age. *Thorax* 2008; 63(1):8-13.
 26. Paternoster L, Standl M, et al: Metaanalysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2012; 44: 187–192.
 27. Taal HR, St Pourcain B, Thiering E, Das S, et al: Common variants at 12q15 and 12q24 are associated with infant head circumference. *Nat Genet* 2012; 44: 532–538.
 28. Keil T, McBride D, Grimshaw K, et al: The multinational birth cohort of EuroPrevall: background, aims and methods. *Allergy* 2010; 65: 482–490.

-
29. McBride D, Keil T, Grabenhenrich L, et al: The EuroPrevall birth cohort study on food allergy: baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine European countries. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 230–239.
 30. Bousquet J, Anto J, et al: Pooling Birth Cohorts in Allergy and Asthma: European Union-Funded Initiatives –A MeDALL, CHICOS, ENRIECO, and GA 2 LEN Joint Paper. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 161:1–10.
 31. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:661-75.
 32. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1253-8.
 33. Kurukulaaratchy RJ, Fenn MH, Waterhouse LM, Matthews SM, Holgate ST, Arshad SH. Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:573-8.
 34. Lowe LA, Simpson A, Woodcock A, Morris J, Murray CS, Custovic A, et al. Wheeze phenotypes and lung function in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:231-7.
 35. Lau S, Nickel R, Niggemann B, Gruber C, Sommerfeld C, Illi S, et al. The development of childhood asthma: lessons from the German Multi- centre Allergy Study (MAS). *Paediatr Respir Rev* 2002; 3:265-72
 36. Simpson A, Tan VY, Winn J, Svensen M, Bishop CM, Heckerman DE, et al. Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:1200-6.
 37. Henderson J, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock A, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax* 2008; 63:974-80.
 38. Savenije OE, Granell R, Caudri D, Koppelman GH, Smit HA, Wijga A, et al. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:1505-12.e14.
 39. von Mutius E. Trajectories of childhood wheeze. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:1513-4.
 40. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332:133-8.
 41. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussig L, et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 1997; 52:946-52.

-
42. Mallol J, Garcia-Marcos L, Solé D. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax* 2010; 65: 1004-1009.
 43. Garcia-Marcos L, Mallol J, Solé D, Brand PLP and EISL group. International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21:878–888.
 44. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008; 63(1):5-34.
 45. Wandalsen NF, Gonzalez C, Wandalsen GF, Solé D. Evaluation of criteria for the diagnosis of asthma using an epidemiological questionnaire. *J Bras Pneumol* 2009; 35(3):199-205.
 46. Faniran AO, Peat JK, Woolcock AJ: Measuring persistent cough in children in epidemiological studies: development of a questionnaire and assessment of prevalence in two countries. *Chest* 1999; 115:434–439.
 47. Mallol J, García-Marcos L, Aguirre V, Martinez-Torres A, Perez- Fernández V, Gallardo A, Calvo M, Rosario Filho N, Rocha W, Fischer G, Baeza-Bacab M, Chiarella P, Pinto R, Barria C. The International Study of Wheezing in Infants: questionnaire validation. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 144:44-50.
 48. Lillian S.L. Moraes, Olga A. Takano, Javier Mallol, Dirceu Solé. Risk factors associated with wheezing in infants. *Pediatr (Rio J)* 2013; 89(6):559-566.
 49. Kuehni CE, Strippoli MP, Low N, et al. Wheeze and asthma prevalence and related health-service use in white and South Asian pre-schoolchildren in the United Kingdom. *Clin Exp Allergy* 2007; 37:1738e46.
 50. Muiño A, Menezes AMB, Reichert FF, Duquia RP, Chatkin M. Padrões de sibilância respiratória do nascimento até o início da adolescência: corte de Pelotas (RS) Brasil, 1993-2004. *J Bras Pneumol* 2008; 34:347-55.
 51. Lima JA, Fisher GB, Sarria EE, Matiello R, Solé D. Prevalência e fatores de risco para sibilância no primeiro ano de vida. *J Bras Pneumol* 2010; 36:525-31.
 52. van Merode T, Maas T, Twellaar M, Kester A, van Schayck CP. Gender-specific differences in the prevention of asthma-like symptoms in high-risk infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18:196-200.
 53. Fagan JK, Scheff PA, Hryhorczuk D, Ramakrishnan V, Ross M, Persky V. Prevalence of asthma and other allergic diseases in an adolescent population: association with gender and race. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86:177-84.
 54. Melen E, Kere J, Pershagen G, Svartengren M, Wickman M. Influence of male sex and parental allergic disease on childhood wheezing: role of interactions. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:839–44.

-
55. de Jong BM, van der Ent CK, van Putte KN, et al. Determinants of health care utilization for respiratory symptoms in the first year of life. *Med Care* 2007; 45:746–52.
 56. Medeiros D, Silva AR, Rizzo JA, Sarinho E, Mallol J, Solé D. Silbidos prevalencia y factores de riesgo asociados en niños en el primer año de vida, viviendo en la ciudad de Recife. Pernambuco, Brasil. *Cad Saude Publica* 2011; 27:1551-9.
 57. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in Young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1403-6.
 58. Mommers M, Thijs C, Stelma F, Penders F, Reimerink J, van Ree R, et al. Timing of infection and development of wheeze, eczema, and sensitization during the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21:983-9
 59. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000; 343:538-43.
 60. Benicio MH, Ferreira MU, Cardoso MR, Konno SC, Monteiro CA. Wheezing conditions in early childhood: prevalence and risk factors in the city of Sao Paulo, Brazil. *Bull World Health Organ* 2004; 82:516-22.
 61. <http://www.censo2010.indec.gov.ar>
 62. Holt PG, Sly PD. Viral infections and atopy in asthma pathogenesis: new rationales for asthma prevention and treatment. *Nat Med* 2012; 18:726-35.
 63. Holt PG, Rowe J, Kusel M, Parsons F, Hollams EM, Bosco A, et al. Toward improved prediction of risk for atopy and asthma among preschoolers: a prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:653-965.
 64. Dela Bianca AC, Wandalsen GF, Mallol J, Solé D. Risk factors for wheezing disorders in infants in the first year of life living in São Paulo. Brazil *J Trop Pediatr* 2012; 58:501-4.
 65. Sarria E, Fischer GB, Lima JA, Menna Barreto SS, Flôres JA, Sukiennik R. Interobserver agreement in the radiological diagnosis of lower respiratory tract infections in children [Article in Portuguese]. *J Pediatr (Rio J)* 2003; 79(6):497-503.
 66. Programa Nacional de Infecciones Respiratorias Bajas. www.msal.gov.ar. Dirección de Estadística e Información de Salud. Ministerio de Salud y Ambiente, año 2003.
 67. Boletín de la Administración Nacional de Laboratorios e Instituto de Salud Dr. Carlos Malbrán. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Emilio Coni. PRO.ERI. 03/05.
 68. De Sarrasqueta P, Hidalgo S, Siminovich M, Barbosa P, Gamba L, García Arrigoni P, Berberian G. Mortalidad posneonatal por infecciones respiratorias bajas. Antecedentes adversos de la salud y fallas en el

-
- proceso de atención. Medicina Infantil. Rev Pediatr Hospital Garrahan 1993; (1):10-14
69. Speranza AM, Orazi V, de Sarasqueta P. Programa Nacional de Infecciones Respiratorias Agudas Bajas. Hospitalización abreviada. Arch Argent Pediatr 2005; 103(2):282-87.
 70. Moraes LM, Mallol J, Solé D. Risk factors associated with wheezing in infants. J Pediatr (Rio J) 2013; 89(6):559-566.
 71. Pellegrini-Belinchón J, Miguel-Miguel G, De Dios-Martin B, Vicente-Galindo E, Lorente-Toledano F, Garcia-Marcos L. Study of wheezing and its risk factors in the first year of life in the Province of Salamanca. Spain The EISL Study Allergol Immunopathol (Madr) 2012; 40:164-71.
 72. Baena-Cagnani CE, Gómez RM, Baena-Cagnani R, Canonica GW Impact of environmental tobacco smoke and active tobacco smoking on the development and outcomes of asthma and rhinitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009; 9(2):136-40.
 73. Burke H, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. Pediatrics 2012; 129:735-44.
 74. Bueso A, Figueroa M, Hoyos W, Martinez-Torres AE, Mallol J, et al. Poverty-associated risk factors for wheezing in the first year of life in Honduras and El Salvador. Allergol Immunopathol (Madr) 2010; 38:203-12.
 75. Nordling E, Berglind N, Melen E, Emenius G, Hallberg J, Nyberg F, et al. Traffic-related air pollution and childhood respiratory symptoms, function and allergies. Epidemiology 2008; 19:401-8.
 76. Menezes AM Caesarean sections and risk of wheezing in childhood and adolescence: data from two birth cohort studies in Brazil. Clin Exp Allergy 2011; 41(2):218-23.

ANEXO 1

Cuestionario para síntomas respiratorios durante el primer año de vida

Estimada Mamá: Por favor conteste el siguiente cuestionario acerca de problemas respiratorios que su bebé tuvo en el primer año de vida (desde que nació hasta que cumplió un año). Le rogamos NO dejar casilleros en blanco.

Lugar en que recolectó ésta encuesta

Persona que entrega los datos ☐ Madre ☐ Padre ☐ Otro.....

Nombre del niño.....

EDAD (meses) SEXO ☐ Fem ☐ Masc

Dirección.....
.....

Fecha de hoy Telef. de contacto

Fecha de nacimiento (día -mes -año ejemplo 15-11-03)//

Peso al nacer kilos gramos ejemplo: 3 kg 100 gramos

Cuánto pesa ahora kilos gramos

Cuanto midió al nacer cm

Estuvo internado al nacer ☐ Sí ☐ No

País de nacimiento del niño

Por favor ponga una **X** en el casillero que corresponda a la respuesta correcta.

1. ¿Ha tenido su bebé sibilancias o silbido al pecho o bronquitis obstructiva en sus primeros 12 meses de vida
- ☐ Sí ☐ No

Si la respuesta es NO por favor sáltese a la pregunta 12

2. ¿Cuántos episodios de sibilancias o silbido al pecho o bronquitis obstructiva ha tenido éste primer año de vida?
- ☐ Ninguno ☐ Menos de 3 ☐ 3 a 6 ☐ Más de 6

-
3. ¿A qué edad tuvo su bebé el primer episodio de silbido al pecho (primera bronquitis obstructiva)
..... meses
4. ¿Ha recibido su bebé tratamiento con medicamentos inhalados para abrirle los bronquios (broncodilatadores) en nebulizaciones o inhaladores (puffs) por ejemplo: Salbutamol, Ventolin, Asmatol, Salbutral, Berodual, otro,
☐ Sí ☐ No ☐ No sé
5. ¿Ha recibido su bebé tratamiento con corticoides inhalado? Por ejemplo: Fluticort, Symbicort, Flixotide, Budesonide, Neumocort, Pulmicort. (Beclometasona, Budesonida, Fluticasona)
☐ Sí ☐ No ☐ No sé
6. ¿Ha recibido su bebé tratamiento con medicamentos antileucotrienos orales? Por ejemplo: Singulair, Rolast, Montrate.
☐ Sí ☐ No ☐ No sé
7. ¿En estos últimos 12 meses cuántas veces se ha despertado Ud. en la noche debido a tos con ahogos o silbido al pecho de su bebé?
☐ Nunca
☐ Raras veces (menos de 1 vez al mes)
☐ Algunas veces (algunas semanas en algunos meses)
☐ Frecuentemente (2 o más noches por semana, casi todos los meses)
8. ¿En estos últimos 12 meses han sido las sibilancias o el silbido al pecho tan severos (tan fuertes) como para tener que llevarlo a un Servicio de Urgencia (en Hospital, Clínica, Dispensario o Ambulancia)
☐ Sí ☐ No
9. ¿En estos últimos 12 meses han sido las sibilancias o el silbido al pecho tan severos (tan fuertes) que Ud. lo notó ahogado y con mucha dificultad para respirar?
☐ Sí ☐ No
10. ¿Ha estado su bebé hospitalizado por sibilancias o broncoespasmo?
☐ Sí ☐ No
- ¿Le ha dicho un médico alguna vez que su bebé tiene asma?
☐ Sí ☐ No
- ¿Ha tenido su bebé neumonía/bronconeumonía?
☐ Sí ☐ No
- ¿Ha estado su bebé hospitalizado por neumonía/bronconeumonía?
☐ Sí ☐ No
-

-
11. ¿Fuman otras personas en la casa?
☐ Sí ☐ No
12. ¿Fuma Ud.?
☐ Sí ☐ No
13. ¿Fumó Ud. durante el embarazo?
☐ Sí ☐ No
14. Su bebé: ¿tiene familiares directos con asma?
☐ Sí ☐ Mamá ☐ Papá ☐ Hermanos ☐ No
15. Su bebé: ¿tiene familiares directos con alergia nasal (rinitis alérgica, fiebre de heno)?
☐ Sí ☐ Mamá ☐ Papá ☐ Hermanos ☐ No
16. Su bebé: ¿tiene familiares directos con alergia en la piel (dermatitis alérgica)?
☐ Sí ☐ Mamá ☐ Papá ☐ Hermanos ☐ No
17. ¿Nació su bebé por Cesaría?
☐ Sí ☐ No
18. ¿Ha ido su bebé a la guardería infantil este año?
☐ Sí ☐ No
19. ¿A qué edad entró su bebé a la guardería infantil?
..... meses
20. ¿Con que frecuencia ingiere su bebé alguno de los siguientes productos (no elaborados en casa)? : flan, papas fritas envasadas, jaleas, chocolate, bebidas de fantasía (gaseosas, etc.), jugos, etc.
☐ Nunca ☐ Una vez a la semana ☐ Una vez al mes
☐ Todos los días de la semana
21. ¿Qué tipo de calefacción utiliza en su casa?
☐ Gas ☐ Parafina/Kerosene ☐ Eléctrica
☐ Carbón ☐ Madera ☐ Otra:
☐ Ninguna
25. ¿Qué tipo de combustible usa para cocinar en su casa?
☐ Gas ☐ Parafina/Kerosene ☐ Eléctrica
☐ Carbón ☐ Madera ☐ Otra:
26. ¿Tiene aire acondicionado en su casa?
☐ Sí ☐ No
27. ¿Había alguna mascota (perro, gato, aves, conejo) en su casa cuando nació su hijo?
-

-
- ☐ Perro ☐ Gato ☐ Otros ☐ No
28. ¿Tiene actualmente alguna mascota (perro, gato, aves, conejo)?
☐ Perro ☐ Gato ☐ Otros ☐ No
29. ¿Tiene su casa alfombrada?
☐ Sí ☐ No
30. ¿Tiene baño completo (lavatorio, WC, ducha con agua potable) en el interior de su casa?
☐ Sí ☐ No
31. ¿La cocina de su casa (el lugar donde se prepara la comida) está dentro de la casa?
☐ Sí ☐ No
32. ¿Tiene Ud. teléfono (fijo, celular, móvil) en su casa?
☐ Sí ☐ No
33. Marque por favor el nivel educacional alcanzado por la madre
☐ Educación básica, primaria o ninguna (8 años o menos)
☐ Educación media o secundaria incompleta (9 a 11 años)
☐ Educación media o secundaria completa y superior (12 años y más)
34. ¿Cuántos meses alimentó a su bebé exclusivamente con su leche materna (sin rellenos, leches maternizadas, jugos de frutas, u otros alimentos sólidos como sopas etc.)?
..... meses
35. ¿Cuántos resfriados (estornudos, tos, moquillo nasal como agua, con o sin fiebre) ha tenido su bebé en este primer año de vida (por favor escriba el número en la línea de puntos)
.....
36. ¿Qué edad (cuantos meses) tenía su bebé cuando se resfrió por primera vez? (por favor escriba el número en la línea de puntos).
.....
37. Su bebé tiene o ha tenido alergia de la piel durante el primer año de vida (manchitas o granos rojos con picazón que vienen y se van, en cara y pliegues de brazos y piernas, también llamada dermatitis alérgica, eczema)
☐ Sí ☐ No
38. Considera Ud. que el lugar en el que vive es un lugar con contaminación atmosférica (smog, humos de fábricas, alto tráfico de vehículos, etc.)
☐ Sí ☐ Mucho ☐ Moderado ☐ Poco ☐ No
39. ¿Hay moho (hongos) o manchas de humedad en su casa?
-

☐ Sí ☐ No

40. ¿Tiene su bebé las vacunas completas? (las correspondientes al primer año)

☐ Sí ☐ No

41. ¿Cuántos hermanos o hermanas tiene su bebé?

.....
42. ¿Cuántas personas (adultos y niños) viven actualmente en su casa?

.....
43. ¿Tiene Ud. (la madre) actualmente un trabajo remunerado?

☐ Sí ☐ No

ANEXO 2

Validación de Cuestionarios

Como primera medida para poder realizar esta tesis debimos validar el cuestionario en nuestra provincia, ya que no se lo había realizado en Argentina.

Objetivos:

Principal: evaluar la validez Construcción cuestionario central en la ciudad de Córdoba, Argentina.

Secundario: Aumentar la edad de los encuestados a 18 meses.

MATERIALES Y MÉTODOS: para validar este cuestionario necesitarán 2 tipos de validaciones: construir y validez de criterio se ensayaron para la pregunta “¿Su bebé ha tenido sibilancias o silbido en el pecho durante los primeros 12 meses de vida?”. La validez de construcción (es decir, la capacidad de los padres y los médicos para referirse a los mismos síntomas con las mismas palabras) ¿Es necesario probarlo en una muestra de 50 lactantes sibilantes y 50 lactantes no sibilantes 12-18 meses de edad en cada centro han probado en 10 de 6 países de habla española o portuguesa o diferentes. Pero la validez de criterio (es decir, la capacidad de los padres para detectar correctamente el síntoma en la población general) se evaluó en 2 muestras (Santiago, Chile, y en Cartagena, España) y 50 de 50 infantes de sibilancias no sibilancias (según los padres) de la misma edad, seleccionados al azar de la población general, que más tarde fueron diagnosticados a ciegas por un neumólogo pediátrico (25).

Resultados: En nuestro centro realizar esta validación con 62 casos y 42 controles, con el 94,5% de concordancia con el diagnóstico, y la obtención de validez construcción información con los centros de prueba de kappa de 0,93 Mientras tanto los demás prueba Kappa fueron de 0,98 a 1. De acuerdo con el índice de Youden, validez de criterio era buena tanto en Cartagena (75,5%) y en Santiago (67,0%).

CONCLUSIONES: El cuestionario EISL pudo distinguir significativamente los lactantes sibilantes de los sanos. Este cuestionario tiene una validez fuerte y puede ser empleado en grandes estudios multicéntricos internacionales sobre sibilancias durante la infancia. Y en nuestro centro encontramos valores muy similares con los otros centros. La expansión del cuestionario a 18 meses fue exitosa y ayudó a tomar dos visitas en los lactantes para asistir a las habitaciones las vacunas; y redujo el tiempo de recolección.

Tabla 9: Validez de Construcción que compara Centros de Latinoamérica con la ciudad de Córdoba

Centro	País	Casos / control	Concuerda Diagnóstico	κ	Madre+ / Médico- (%)	Madre- / Médico+ (%)
Belo H.	Brasil	50/50	100	1	0	0
Curitiba	Brasil	35/54	100	1	0	0
Lima	Perú	51/50	99	0,98	0	1
Mérida	México	52/52	100	1.0	0	0
Pta. Arenas	Chile	74/25	100	1.0	0	0
Porto Alegre	Brasil	52/50	100	1.0	0	0
Santa Cruz	Bolivia	40/40	100	1.0	0	0
Santiago	Chile	40/46	98,8	0,98	1.2	0
Valdivia	Chile	50/50	100	1.0	0	0
Cartagena	España	48/51	97,8	0,98	2.0	0
Córdoba	Argentina	66/42	94	0,93	6(4)	4,7(2)